

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Auswertung von Reproduktionsdaten nach
Implementierung einer Impfung gegen das Influenzavirus
A(H1N1)pdm09 in Schweinebeständen mit dem Nachweis
pandemischer Influenzaviren

von Sophie Elisabeth Gumbert

aus São Paulo

München 2018

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Krankheiten des Schweines

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. Mathias Ritzmann

Mitbetreuung durch: Dr. Susanne Zöls, Dr. Sebastian Fröhlich

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Mathias Ritzmann

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Tag der Promotion: 27. Juli 2018

Meinen Eltern und meiner Schwester Marie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG.....	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Influenza	3
1.1.	Ätiologie.....	3
1.1.1.	Taxonomie, Klassifikation und Morphologie	3
1.1.2.	Virale Proteine	4
1.1.3.	Genetische Variabilität.....	5
1.1.4.	Wirtsspektrum und Zoonosen.....	7
1.2.	Epidemiologie	8
1.2.1.	Influenzavirus A(H1N1)pdm09	10
1.2.2.	Neue Reassortanten.....	11
1.3.	Pathogenese	11
1.4.	Klinik.....	12
1.5.	Diagnose	15
1.5.1.	Direkter Erregernachweis.....	15
1.5.1.1.	Virusisolierung.....	16
1.5.1.2.	Polymerase-Kettenreaktion.....	17
1.5.1.3.	Immunassay	18
1.5.2.	Indirekter Erregernachweis	19
1.5.2.1.	Hämagglutinationshemmtest.....	19
1.5.2.2.	Enzyme-linked Immunosorbent Assay.....	20
1.5.2.3.	Neutralisationstest	20
1.5.2.4.	Kreuzreaktivität.....	21
1.6.	Therapie.....	21
1.7.	Prophylaxe	22
III.	MATERIAL UND METHODEN	25
1.	Arbeitshypothese	25
2.	Auswahl der Bestände	25
3.	Auswertungszeitraum.....	28
4.	Datenerfassung.....	29

5.	Statistische Auswertung	30
IV.	ERGEBNISSE.....	33
1.	Klinisches Erscheinungsbild	33
2.	Reproduktionskennzahlen	34
2.1.	Umrauschquote	34
2.2.	Abortrate	37
2.3.	Lebendgeborene Ferkel	39
2.4.	Totgeborene Ferkel	40
2.5.	Saugferkelverluste.....	42
2.6.	Abgesetzte Ferkel pro Sau und Jahr.....	44
V.	DISKUSSION	47
1.	Betriebseinschluss.....	47
2.	Klinisches Erscheinungsbild	51
2.1.	Respiratorische und Allgemeinerkrankungen	51
2.2.	Reproduktionsstörungen	51
3.	Reproduktionsparameter.....	56
3.1.	Einflussfaktoren.....	56
3.2.	Kennzahlen.....	56
3.3.	Umrauschquote	58
3.4.	Abortrate	61
3.5.	Lebendgeborene Ferkel	64
3.6.	Totgeborene Ferkel	67
3.7.	Saugferkelverluste.....	70
3.8.	Abgesetzte Ferkel pro Sau und Jahr.....	74
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	77
VII.	SUMMARY	79
VIII.	TABELLENVERZEICHNIS.....	81
IX.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	83
X.	LITERATURVERZEICHNIS.....	85
XI.	ANHANG	125

1.	Jahresverlaufsmodell	125
2.	Klinisches Erscheinungsbild.....	126
3.	Anwendungsbeobachtungsbogen	127
XII.	DANKSAGUNG.....	131

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AWB	Anwendungsbeobachtungsbogen
BALF	Bronchoalveoläre Lavage Flüssigkeit
BALT	bronchus associated lymphoid tissue
CaCo-2	humane Karzinomzellen des Kolons
dpi	days post infectionem
EFSA	European Food Safety Authority
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ESNIP	European Surveillance Network for Influenza in Pigs
H1pdmN1pdm	pandemisches Influenzavirus H1N1
HA	Hämagglutinin
HAH	Hämagglutinationshemmtest
HL	HA-like
IAV	Influenza A Viren
M1	matrix protein 1
M2	matrix protein 2
Max	Maximum
MDCK	Madin Darby Canine Kidney
Med	Median
Min	Minimum
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NA	Neuraminidase
NEP/NS2	nuclear export protein / nonstructural protein 2
NL	NA-like
nm	Nanometer
NT	Neutralisationstest
OF	oral fluids
p	Signifikanzwert
PA	polymerase acid
PB1	polymerase basic 1
PB2	polymerase basic 2
PCR	polymerase chain reaction
PCV2	Porcine Circovirus Type 2
PEDV	Porcine Epidemic Diarrhea Virus
PRRSV	Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus
Q ₁ (25%)	erstes Quartil

Q ₃ (75%)	drittes Quartil
RedFA	reduzierte Futteraufnahme
ReproSt.	Reproduktionsstörungen
RNA	ribonucleic acid
RT	reverse transkriptase
SD	Standardabweichung
SIV	Swine Influenza Virus
VI	Virusisolierung
vRNP	viral ribonucleoprotein complex

I. EINLEITUNG

Im April 2009 wurde das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 als neuer Subtyp der Influenza A Viren beim Menschen nachgewiesen, der im Laufe desselben Jahres die erste Pandemie des 21. Jahrhunderts verursachte (COHEN & ENSERINK, 2009; GINSBERG et al., 2009; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Parallel zu der globalen Ausbreitung beim Menschen trat das Virus in schweinehaltenden Beständen weltweit auf und zählte kurze Zeit später neben den bekannten kozirkulierenden Subtypen H1N1, H1N2 und H3N2 zu den häufigsten Subtypen Europas und Deutschlands (HARDER et al., 2013; SIMON et al., 2014). Der porcine Ursprung des Virus ist unbestritten und hebt die Bedeutsamkeit des Schweines als Wirt hervor (SMITH et al., 2009; FREIDL et al., 2014; VINCENT et al., 2014). Aufgrund der Empfänglichkeit für Influenzaviren humaner, aviärer und porciner Subtypen, begünstigt das Schwein die Entwicklung der großen genetischen Variabilität der Viren durch Mechanismen wie Antigen-Drift und Antigen-Shift (VAN POUCKE et al., 2010; SIMON-GRIFÉ et al., 2012; WRIGHT et al., 2013). Beispielhaft dafür steht das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 mit seinem multireassortanten Genom (GARTEN et al., 2009). Neben der Relevanz als potentieller Erreger zoonotischer Erkrankungen verursacht das Influenza A Virus weltweit bei Schweinen bedeutende wirtschaftliche Schäden (BENNETT & IJPELAAR, 2005; VAN ALSTINE, 2012). Diese virale Erkrankung des Schweines äußert sich subtypunabhängig in subklinischer bis akuter Form als fieberhafte Allgemeinerkrankung, häufig von schweren Atemwegssymptomatik begleitet (VAN REETH et al., 2012).

Im Zusammenhang mit reduzierten Reproduktionsleistungen in Sauherden werden Influenza A Viren häufig differentialdiagnostisch erwähnt (CHRISTIANSON, 1992; YOON et al., 2008; KIRKWOOD et al., 2012), jedoch befassen sich wenige Studien mit dieser Pathogenese und dem klinischen Erscheinungsbild (WESLEY, 2004; KWIT et al., 2015). Die Folgen eines Eintrags pandemischer Influenzaviren in die naive Schweinepopulation Norwegens zeigt bei 25 % der erkrankten Herden

eine verminderte Fruchtbarkeit (GRØNTVEDT et al., 2011). Dennoch kann ein Zusammenhang nicht in allen Studien nachgewiesen werden (HARDER et al., 2013; MEINERS et al., 2014).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Veränderung der Herdenfruchtbarkeit anhand von Sauenplaner-Daten nach Etablierung einer Impfmaßnahme gegen das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 in schweinehaltenden Beständen mit Nachweis pandemischer Influenza A Viren zu evaluieren.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Influenza

1.1. Ätiologie

1.1.1. Taxonomie, Klassifikation und Morphologie

Das Influenza A Virus (IAV) gehört neben fünf weiteren Genera, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Thogotovirus, Quaranjavirus und Isavirus, zu der Familie der Orthomyxoviridae, die zu den Ribonucleinsäure-Viren (ribonucleinacid, RNA) gehört (INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES, 2015; DONIS, 2017). Kennzeichen der Orthomyxoviridae ist ihr segmentiertes Einzelstrang-RNA-Genom negativer Polarität (DUESBERG, 1968; BALTIMORE, 1971). Ein 2011 in Schweinen zum ersten Mal nachgewiesenes Virus (HAUSE et al., 2013), von dem HAUSE et al. (2014) später feststellen dass es sein Reservoir in Rindern hat, wird 2014 als neues Genus, Influenzavirus D, vorgeschlagen (HAUSE et al., 2014). Die Klassifikation der IAV in Subtypen erfolgt anhand ihrer Oberflächenglykoproteine Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) (VAN REETH et al., 2012). Derzeit sind 16 HA (H1 bis H16) (FOUCHIER et al., 2005) und 9 NA (N1 bis N9) bekannt (DONIS, 2017). 2010 gelingt es, die Genomsequenzen zweier Influenza-A-ähnlicher Viren aus süd- und mittellamerikanischen Fledermäusen zu isolieren, die zwischenzeitlich H17N10 (TONG et al., 2012) und H18N11 (TONG et al., 2013) genannt werden. Darauf folgende Arbeiten belegen, dass weder H17 und H18 die für die Proteine anderer Subtypen (H1 bis H16) typischen Strukturen mit den zugehörigen Funktionen aufweisen (SUN et al., 2013), noch N10 und N11 den bekannten N1 bis N9 gleichen (LI et al., 2012; ZHU et al., 2012). Aufgrund dessen schlagen MA et al. (2015) vor, die Subtypen in HA-like (HL) und NA-like (NL), entsprechend HL17NL10 und HL18NL11, umzubenennen. Einzelne Isolate werden nach ihrem Genus, der Spezies von der sie isoliert wurden, dem Ort an dem das Isolat gefunden wurde, der Nummer des Isolates, dem Jahr der Isolation und ihrem Subtyp

benannt, so heißt beispielsweise der 2013 in Bayern aus Schweinen isolierte Stamm mit der Nummer 11801 A/swine/Bavaria/11801/2013(H1N1) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1980; SHAW & PALESE, 2013).

Das IAV ist ein pleomorphes (HORNE et al., 1960), behülltes Virus mit ca. 80-120nm Durchmesser (LAMB & CHOPPIN, 1983) bei dem sowohl sphärische als auch filamentöse Formen möglich sind (MORGAN et al., 1956). Die Lipiddoppelmembran, aus der die Hülle besteht, stammt von der Wirtszelle (LAMB & CHOPPIN, 1983; SHAW & PALESE, 2013) und reduziert die Tenazität des Virus (VAN REETH et al., 2012). Darin verankert sind die beiden Hauptantigene Hämagglutinin (HA), Neuraminidase (NA) und das Matrix Protein 2 (M2), wobei die Glykoproteine HA und NA als sogenannte Spikes bis zu 14nm über die Virusoberfläche hinausragen (HORNE et al., 1960; LAVER & VALENTINE, 1969). An der Membranninnenseite befindet sich das Matrix Protein 1 (M1), das direkt assoziiert ist mit dem nuclear export protein / nonstructural protein 2 (NEP/NS2) (SHAW & PALESE, 2013). Die Virusmembran umschließt den Viral Ribonucleoprotein Complex (vRNP), der sich aus den acht viralen RNA Segmenten (PONS, 1976), den Polymerase-Proteinen polymerase basic 1 (PB1), polymerase basic 2 (PB2) und polymerase acid (PA) und dem Nukleoprotein (NP) zusammensetzt (SHAW & PALESE, 2013).

1.1.2. Virale Proteine

Das HA vermittelt die Bindung des Virus an Sialinsäuren (N-Acetylneuraminsäure) der Wirtszellrezeptoren (ROGERS & DSOUZA, 1989). Antigenetische Variationen dieses Proteins bestimmen die Wirtsspezifität der Subtypen, so binden aviäre Influenzaviren vor allem an Sialinsäurereste die über $\alpha 2,3$ -glykosidische Bindungen mit Galaktose verbunden sind (SA $\alpha 2,3$ Gal), das HA humaner und porziner Influenzaviren bindet an Zellen mit SA $\alpha 2,6$ Gal (ROGERS & PAULSON, 1983). Der gleiche Mechanismus ist verantwortlich für die Agglutination von Erythrozyten, eine Eigenschaft die in der Diagnostik genutzt wird (VAN REETH et al., 2012). Voraussetzung für die darauf folgende Infektion einer Zelle ist die proteolytische Spaltung des HA in HA1 und

HA2 (KLENK et al., 1975), was erst durch die vorangegangene Konformationsänderung des HA, ausgelöst durch den niedrigen pH-Wert im Endosom, möglich wird (SHAW & PALESE, 2013). Im Anschluss daran kommt es zur Fusion von Virusmembran und Endosomenmembran sowie Freisetzung des vRNP in das Zytoplasma (SKEHEL & WILEY, 2000). Die Rezeptorspezifität und proteolytische Aktivierung der Fusionskapazität sind die entscheidenden Faktoren für die Pathogenität des Virus und den damit verknüpften Gewebetropismus (BOSCH et al., 1979). Das NA bewirkt die Freisetzung der fertigen Virionen, indem Sialinsäure von den Glykoprotein-Kohlenhydrat-Ketten gespalten wird und neue Virionen von der Zelloberfläche freigesetzt werden (ROSSMAN & LAMB, 2011). Das M2 ist ein Ionenkanal (PINTO et al., 1992), durch den bei Aktivierung H^+ -Ionen in das Viruspartikel fließen. Durch diese pH-Änderung dissoziiert das M1 Protein von dem vRNP und entlässt diesen in das Zytoplasma (MARTIN & HELENIUS, 1991). Später spielt das M1 eine wichtige Rolle bei dem Export der neugebildeten vRNP aus dem Kern (BUI et al., 2000). Der vRNP wird in den Zellkern transportiert, wo mit Hilfe der viruseigenen Polymerasen PB1, PB2 und PA die virale RNA repliziert wird (HERZ et al., 1981). Zusätzlich spielt dabei das NP eine entscheidende Rolle (HUANG et al., 1990). Das NS1-Protein reguliert die zelluläre und virale Expression der Proteine (CHEUNG & POON, 2007). Das NS2-Protein, das in geringen Mengen im viralen Partikel vorliegt und damit kein „Nicht-Strukturprotein“ ist (RICHARDSON & AKKINA, 1991), spielt vermutlich ebenfalls eine Rolle bei der Replikation (CHEUNG & POON, 2007).

1.1.3. Genetische Variabilität

Die Evolution der Influenzaviren ist durch zwei Mechanismen bedingt, die den einzelnen Subtypen die Möglichkeit eröffnen, neue Wirte zu infizieren, dem Immunsystem auszuweichen und ihre Virulenz zu verändern (WRIGHT et al., 2013). Beim Antigendrift kommt es durch die fehlende Korrekturfunktion der viralen Polymerase (DRAKE, 1993) und die kurze Generationsdauer häufig zu spontanen Punktmutationen in den Nukleotiden der Genomabschnitte, die für die Hauptantigene HA und NA kodieren (SUGITA et al., 1991). Dies kann zu einer neuen

Aminosäuresequenz und veränderten phänotypischen Eigenschaften führen (WRIGHT et al., 2013). Antigenshift impliziert umfassende Veränderungen der Antigene durch Rekombination infolge von Reassortment (TRUYEN, 2015). Dabei entsteht ein neuer IAV Subtyp durch die Kombination von HA und NA Segmenten, die von zwei oder mehr verschiedenen Subtypen stammen (BEER, 2015). Möglich wird dies durch das segmentierte Genom des IAV und der Infektion einer Wirtszelle durch zwei oder mehr unterschiedliche IAV (BEER, 2015). SIMON-GRIFÉ et al. (2012) gelingt es, unterschiedliche Varianten eines Subtyps in einer Herde nachzuweisen. Sie zeigen dadurch, dass Rekombination von IAV infolge von Zirkulation mehrerer Varianten in einer Herde zum gleichen Zeitpunkt denkbar ist (SIMON-GRIFÉ et al., 2012). Exemplarisch für den Mechanismus des Antigenshift ist die Phylogenese des Influenzavirus A(H1N1)pdm09: Das Virus ist eine Reassortante des eurasischen porzinen H1N1 aviären Ursprungs und einer Triple-Reassortante aus Nordamerika, deren Gene wiederum aviären, humanen und porzinen Ursprungs sind (GARTEN et al., 2009; SMITH et al., 2009). Warum sich einzelne neue Subtypen und Rekombinanten etablieren und andere nicht, ist nicht sicher geklärt, ein wichtiger Faktor ist vermutlich der Eintrag eines neuartigen Hämagglutinin, das dem Virus die Unterwanderung des Immunsystems und damit die Anpassung an einen neuen Wirt erleichtert (TAUBENBERGER & MORENS, 2010). ITO et al. (1998) sowie SUZUKI et al. (2000) stellen fest, dass in der Trachea des Schweines verschiedene Rezeptoren exprimiert werden, sodass die HA sowohl der aviären als auch der humanen Subtypen dort binden können. Dies dient lange als Grundlage der Bezeichnung des Schweines als „mixing vessel“ (PENSAERT et al., 1981; SCHOLTISSEK et al., 1985; VAN REETH, 2007), welche beschreibt, dass im Schwein ein Reassortment zwischen Influenzaviren unterschiedlichen Ursprungs stattfinden kann. Ergebnisse aktueller Studien werden hinweisend darauf interpretiert, dass es weiterer Studien bedarf, um die Rolle des Schweines in der Epidemiologie abschließend zu klären (VAN RIEL et al., 2007; VAN POUCKE et al., 2010; TREBBIEN et al., 2011; VAN REETH et al., 2012).

1.1.4. Wirtsspektrum und Zoonosen

IAV haben ein breites Wirtsspektrum, von Menschen, Schweinen, Vögeln bis hin zu Pferden und Meeressäugtieren (WEBSTER et al., 1992). Alle bekannten Subtypen können in Wassergeflügel nachgewiesen werden (WEBSTER et al., 1992; FOUCHIER et al., 2005), in denen das Virus im Epithel des Intestinal- und unteren Respirationstraktes repliziert ohne klinische Symptome zu verursachen, und in hohen Konzentrationen mit den Fäzes und oralen Sekreten ausgeschieden wird (DONIS, 2017). Dies führt zu der Annahme, dass Wassergeflügel das Reservoir für das Virus bildet (HINSHAW et al., 1978; STALLKNECHT & SHANE, 1988). Die Übertragung der IAV zwischen Spezies ist möglich, so können zum Beispiel aviäre Influenzaviren bei Meeressäugern wie Robben (HINSHAW et al., 1984) und Walen (HINSHAW et al., 1986) oder Nerzen (KLINGEBORN et al., 1985) nachgewiesen werden. Die Empfänglichkeit von Schweinen für aviäre (SCHOLTISSEK et al., 1983) und humane (OTTIS et al., 1982) Subtypen ist ebenfalls erwiesen. Bereits SHOPE (1938) gelingt es, im Neutralisationstest eine Reaktion zwischen Schweineserum und humanen Influenzaviren hervorzurufen und damit einen Hinweis auf eine vorangegangene Infektion der Schweine mit humanen Influenzaviren zu erhalten. Umgekehrt wird ebenfalls die Übertragbarkeit von porzinen IAV auf den Menschen beschrieben: Seit mindestens Anfang des letzten Jahrhunderts, der Zeit der Spanischen Grippe, ist die Geschichte der Schweineinfluenza und der Influenza des Menschen eng verknüpft durch zooanthroponotische (Schwein-Mensch) und anthroponozoonotische (Mensch-Schwein) Infektionen (TAUBENBERGER et al., 1997; MYERS et al., 2007; FREIDL et al., 2014). TAUBENBERGER et al. (1997) bestätigen, dass der Erreger der Spanischen Grippe von 1918 ein IAV H1N1, verwandt mit dem klassischen Influenzavirus A der Schweine (swine influenza virus, SIV), ist. In einer retrospektiven Studie publizierter Fälle von zooanthroponotischen Infektionen zeigen MYERS et al. (2007), dass solche Fälle für den amerikanischen, europäischen und asiatischen Raum beschrieben werden. Im Rahmen des FLURISK-Projektes, finanziert durch die European Food Safety Authority (EFSA), werden in einer weiteren Literaturrecherche alle Fälle von labordiagnostisch bestätigten

Influenzainfektionen mit porzinen und aviären Subtypen beim Menschen zusammengefasst (FREIDL et al., 2014). Die insgesamt 396 Fälle, die ebenfalls in Amerika, Europa und Asien aufgetreten sind, umfassen alle bekannten porzinen Subtypen (FREIDL et al., 2014). NELSON und VINCENT (2015) fassen Berichte über durch Menschen auf Schweine übertragene Influenzainfektionen zusammen und weisen speziell im Hinblick auf die Epidemiologie des H1pdmN1pdm darauf hin, dass anthropoloonitsche Fälle, auch „reverse Zoonosen“, im Vergleich zu Infektionen eines Menschen durch Schweine bei weitem überwiegen.

1.2. Epidemiologie

Die Influenza des Schweines tritt weltweit in der Schweinepopulation auf (VAN REETH et al., 2012). Zwar können global alle drei beim Schwein vorkommenden Influenza A Subtypen H1N1, H3N2 und H1N2 isoliert werden, ihre genetischen und antigenetischen Eigenschaften weichen aber abhängig von geographischen Regionen voneinander ab (SCHOLTISSEK et al., 1983; VAN REETH, 2007; BROWN, 2008; KUNTZ-SIMON & MADEC, 2009; ANDERSON et al., 2013; ZHU et al., 2013). BROWN (2011) vermutet ursächlich dafür die genetische Variabilität aufgrund der beschriebenen Mechanismen und die Empfänglichkeit des Schweines für Influenzaviren verschiedener Herkunft. Vereinzelt können weitere Influenzavirus A Subtypen von Schweinen isoliert werden, darunter beispielsweise H9N2 (PEIRIS et al., 2001) oder H4N6 (KARASIN et al., 2000b), die in der Lage sind, unter natürlichen Bedingungen Infektionen zu verursachen. Die in Europa endemischen Subtypen sind das H1N1 aviären Ursprungs (H1N1av) (PENSAERT et al., 1981), das „human-like“ H3N2 (H3N2), das von dem humanen Erreger H3N2 der Pandemie in Hong Kong 1968 (MIWA et al., 1987) und dem H1N1av abstammt (CASTRUCCI et al., 1993), und das H1N2 (H1huN2), eine Reassortante aus einem humanen H3N2 und einem humanen H1N1 zu dem später Gene des H1N1av hinzukamen (BROWN et al., 1998). Diese drei enzootischen Subtypen bilden eine stabile Infektionslage mit variierenden Prävalenzen und Inzidenzen in Europa, zu diesem Ergebnis kommen die Autoren im Rahmen des „European Surveillance Network for Influenza in Pigs“ (ESNIP), welches einen Zusammenschluss von

14 hauptsächlich europäischen Institutionen bildet (VAN REETH et al., 2008; KYRIAKIS et al., 2011; KYRIAKIS et al., 2013; SIMON et al., 2014). In drei aufeinanderfolgenden Untersuchungen werden unter anderem die Prävalenzen des SIV in Europa zwischen 2001 und 2013 erhoben und in der jüngsten Untersuchung (ESNIP3) fällt das pandemische Influenzavirus H1N1 (H1pdmN1pdm) als ein sich neu etablierender Subtyp auf (SIMON et al., 2014). Analysen des Genoms ergeben, dass durch Reassortment aus einer nordamerikanischen Triple-Reassortante und dem eurasischen porzinen H1N1 aviären Ursprungs das H1pdmN1pdm entstanden sein muss (SMITH et al., 2009). Auch HANCOCK et al. (2009) finden Hinweise auf den Ursprung des Virus: In einer Untersuchung der Blutproben anonymer Blutspender stellen sie die höchste Kreuzreaktivität zwischen dem H1pdmN1pdm und dem Blut zwischen 1910 und 1920 geborener Spender fest. Dieses Ergebnis wird hinweisend darauf interpretiert, dass das HA des neu aufgetretenen pandemischen Virus eng verwandt sein muss mit dem HA des klassischen H1N1, das 1918 die Pandemie auslöste und mit dem noch heute in Schweinen zirkulierenden H1N1av verwandt ist (HANCOCK et al., 2009). Die in Deutschland beim Schwein endemisch vorkommenden Influenzavirus A Subtypen sind nach ihrer Prävalenz H1N1av, H1huN2, H3N2, verschiedene Reassortanten des pandemischen IAV sowie H1pdmN1pdm (SIMON et al., 2014). TAUBENBERGER und MORENS (2010) postulieren, dass Influenza-Pandemien mindestens seit dem Mittelalter auftreten. Im letzten Jahrhundert hat es ihnen zufolge fünf Influenza-Pandemien gegeben (TAUBENBERGER & MORENS, 2010). Beginnend mit der an der Zahl der Todesopfer gemessen verheerendsten Pandemie, der Spanischen Grippe 1918, nennen sie weiter die Asiatische Grippe 1957, die Hongkong Grippe 1968, die Russische Grippe 1977 und zuletzt die Pandemie aus dem Jahr 2009, verursacht durch das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 (TAUBENBERGER & MORENS, 2006; TAUBENBERGER & MORENS, 2010).

1.2.1. Influenzavirus A(H1N1)pdm09

Das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 wird das erste Mal im April 2009 bei Menschen in Mexiko isoliert (GINSBERG et al., 2009). Von dort breitet es sich schnell weltweit beim Menschen aus und verursacht die erste Influenza Pandemie des 21. Jahrhunderts (COHEN & ENSERINK, 2009). Der porcine Ursprung des Virus ist unbestritten, die genaue epidemiologische Entwicklung dagegen ist noch nicht geklärt (SMITH et al., 2009; GIRARD et al., 2010). YORK und DONIS (2013) vermuten, dass der Subtyp, bevor Menschen infiziert wurden, schon länger unbemerkt in Tieren zirkulierte. Phylogenetische Analysen zeigen, dass der Zeitraum mehrere Jahre umfasst haben könnte (SMITH et al., 2009). Beginnend kurze Zeit nach dem Bekanntwerden der ersten Fälle beim Menschen wird das Virus in schweinehaltenden Beständen weltweit gefunden, von Kanada (HOWDEN et al., 2009; FORGIE et al., 2011) über Australien (HOLYOAKE et al., 2011) und Mittel- und Zentralafrika (SNOECK et al., 2015) bis Indien (MUKHERJEE et al., 2016). WELSH et al. (2010) berichten von dem ersten Eintrag in eine europäische Schweineherde im September 2009 in Nordirland und vermuten eine Übertragung von Menschen auf Schweine. Wenig später ist es einer der drei häufigsten Subtypen, die in europäischen Schweinen zirkulieren (WATSON et al., 2015). Die Infektionsrate der Schweine mit dem H1pdmN1pdm liegt bei acht bis zehn Prozent in Europa (SIMON et al., 2014; WATSON et al., 2015). MEINERS et al. (2014) können dies in ihrer Feldstudie für Deutschland bestätigen. Im Gegensatz dazu weisen HARDER et al. (2013) 2011 und 2012 in Beständen mit vorberichtlich respiratorischen und / oder Fertilitätsproblemen in Nordwest-Deutschland hauptsächlich das H1N1av nach. An vierter Stelle, nach den bekannten in Deutschland zirkulierenden Subtypen H1N1av, H1huN2 und H3N2, finden sie H1pdmN2 und nur in 1,3% der Nasentupfer H1pdmN1pdm (HARDER et al., 2013). LANGE et al. (2013) erhalten im Juli 2009 den Hinweis auf den ersten Eintrag des H1pdmN1pdm in einem bayerischen schweinehaltenden Bestand durch eine eindeutige serologische Reaktion. Im November desselben Jahres gelingt es LANGE et al. (2013), den genannten Subtyp zu isolieren. In experimentellen Studien wurde die hohe Empfänglichkeit von Schweinen für eine Infektion mit

H1pdmN1pdm und die schnelle Übertragung gezeigt (LANGE et al., 2009; BROOKES et al., 2010).

1.2.2. Neue Reassortanten

Seit dem ersten Auftreten des H1pdmN1pdm wird von Reassortanten mit Beteiligung des pandemischen Virus berichtet, so kann vier Monate nach dem ersten Nachweis des H1pdmN1pdm in einem bayerischen Bestand die Reassortante H1pdmN2 (A/swine/Papenburg/IDT12653/2010) isoliert werden (LANGE et al., 2013). Weitere Reassortanten, sowohl zwischen dem pandemischen Subtyp und H1N1av (STARICK et al., 2011) als auch H1huN2 (MORENO et al., 2011), werden detektiert. Des Weiteren treten zunehmend Reassortanten auf, deren interne Gene von dem pandemischen Virus stammen, wie es KROG et al. (2017) für ein dänisches Isolat und RAJAO et al. (2017) für den Großteil der zwischen 2009 und 2016 untersuchten amerikanischen Isolate beschreiben. Auch für andere Regionen weltweit ist ein hoher Anteil an Reassortanten mit Beteiligung des pandemischen Subtyp bekannt, beispielsweise für Vietnam (TAKEMAE et al., 2016). Unter experimentellen Bedingungen gelingt es, Zellkulturen mit einem hochpathogenen aviären Stamm (H5N1) und dem pandemischen Virus zu infizieren und dadurch zu zeigen, dass Reassortment zwischen diesen beiden Viren ebenfalls denkbar ist (OCTAVIANI et al., 2010).

1.3. Pathogenese

Die Influenzavirusinfektion des Schweines ist eine aerogene Infektion. Die Virusausscheidung findet hauptsächlich im Respirationstrakt statt (VAN REETH et al., 2012). Gelegentlich werden das Virus oder seine Genomfragmente auch außerhalb des Respirationstraktes nachgewiesen, wie beispielsweise in Fäzes (KAWAOKA et al., 1987), Darm, Milz oder Hirnstamm (DE VLEESCHAUWER et al., 2009; LOEFFEN et al., 2011). Allerdings kann bisher kein infektiöses Virus aus diesen Zellen isoliert werden und nur wenige Autoren beschreiben eine mutmaßliche Virämie (WALLACE & ELM, 1979; BROWN et al., 1993). LOEFFEN et al. (2011) dagegen können sowohl in geimpften als auch ungeimpften und mit dem H1pdmN1pdm infizierten Schweinen wiederholt infektiöses Virus in

verschiedenen Geweben des Gehirns nachweisen.

Ein bis drei Tage nach Infektion beginnt die Ausscheidung des Virus in oralen, nasalen oder okularen Sekreten und hält in der Regel fünf bis sieben Tage an (BROOKES et al., 2010; VINCENT et al., 2010b). BROOKES et al. (2010) weisen zusätzlich Virus aus Rektaltupfern nach, können aber eine Kontamination durch den Nasenausfluss anderer Tiere, bedingt durch das Sozialverhalten der Schweine, nicht ausschließen. Das SIV repliziert in den Epithelzellen des Respirationstraktes und zeigt hier einen ausgeprägten Tropismus für Lungengewebe (DE VLEESCHAUWER et al., 2009; KHATRI et al., 2010). Die mit der Höhe der Virustiter in der Lunge positiv korrelierende Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine des Wirtes ist entscheidend für den weiteren Verlauf und die klinische Manifestation der Infektion (VAN REETH et al., 2001; VAN REETH et al., 2002). Es kann gezeigt werden, dass die Lungenlappen mit den höchsten gemessenen Zytokinkonzentrationen positiv mit der Lokalisation der makroskopischen Lungenläsionen korrelieren (POMORSKA-MOL et al., 2017). Ebenso tragen Zytokine durch ihre antiviralen und immunstimulierenden Effekte zu der schnellen Elimination des Virus aus der Lunge bei (VAN REETH & NAUWYNCK, 2000), die innerhalb von sieben Tagen nach Infektion stattfindet (BROWN et al., 1993). Experimentelle Infektionsversuche verdeutlichen den Einfluss von Faktoren wie Virustiter im Inokulum (LANDOLT et al., 2003), Inokulationsroute (DE VLEESCHAUWER et al., 2009) und das Alter der Tiere (RICHT et al., 2003) auf die Infektionsdynamik. HEMMINK et al. (2016) kommen zu ähnlichen Ergebnissen, indem sie Tiere mit unterschiedlichen Virusmengen des H1pdmN1pdm entweder intranasal, über Aerosol oder durch Kontakt infizieren. Die Verschiedenartigkeit zeigt sich im Beginn, der Höhe und der Dauer der Virusausscheidung sowie der Immunantwort der Tiere (HEMMINK et al., 2016).

1.4. Klinik

Influenzaviren aller Subtypen stehen in Verbindung mit respiratorischen Erkrankungen (LOEFFEN et al., 1999; BROOKES et al., 2010; MEINERS et al., 2014). Dabei unterscheiden sich die in Deutschland endemisch auftretenden Subtypen nicht in ihrer Pathogenese und Klinik (LANGE et

al., 2009; BROOKES et al., 2010). Erste klinische Anzeichen zeigen sich nach einer Inkubationszeit von 24 bis 72 Stunden (DONIS, 2017). Das typische klinische Bild einer akuten Influenzainfektion ist gekennzeichnet durch hohes Fieber, Anorexie, Lethargie, Tachypnoe und nach einigen Tagen einsetzendem Husten wie es in Fallberichten von HOWDEN et al. (2009) und HOLYOAKE et al. (2011) sowie in experimentellen Studien von HAESBROUCK und PENSART (1986), LANGE et al. (2009), VINCENT et al. (2009) und BROOKES et al. (2010) beschrieben wird. In unkomplizierten Fällen ist die Morbidität mit bis zu 100% hoch, die Mortalität liegt jedoch meist unter 1% (VAN REETH et al., 2012). Der klinische Verlauf einer Infektion wird als plötzlich beginnend, alle Tiere eines Bestandes betreffend und selbstlimitierend beschrieben (EASTERDAY, 1980; VAN REETH et al., 2012). In den letzten Jahren hat sich dies geändert und der zuvor epidemische Verlauf der Erkrankung stellt sich häufig endemisch dar (YOON et al., 2008). SIMON-GRIFÉ et al. (2012) zeigen in ihrer Untersuchung, in der sie jeweils zwei IAV positive Mastdurchgänge verschiedener Bestände vom Absetzen bis zur Schlachtung serologisch und virologisch verfolgen, dass sowohl epidemische Ausbrüche als auch endemische Verläufe der Infektion mit geringer Morbidität über längere Zeiträume möglich sind. Auch KYRIAKIS et al. (2013) stellen Hinweise auf endemische Infektionen fest. In 21 von 80 untersuchten Mastbeständen finden sie über einen Zeitraum von zweieinhalb Jahren denselben Subtyp (KYRIAKIS et al., 2013). Als Erklärung dient entweder die Persistenz des Virus innerhalb der Bestände oder die wiederholte Reinfektion der Bestände (KYRIAKIS et al., 2013). Da bislang keine Belege für einen möglichen Trägerstatus einzelner Tiere bekannt sind, besteht die Persistenz in den Beständen wohl in fortwährender Infektion von neu aufgestellten Tieren (DONIS, 2017). SIMON-GRIFÉ et al. (2012) untersuchen in festgelegten Intervallen serologisch und virologisch jeweils einen Durchgang von Ferkeln ab einem Alter von drei Wochen bis zur Schlachtung in zwei verschiedenen geschlossenen Beständen. Die Ergebnisse beschreiben unterschiedliche Infektionsdynamiken für die Bestände und bestätigen sowohl einen möglichen epidemischen als auch endemischen Verlauf einer Influenza-Erkrankung (SIMON-GRIFÉ et al., 2012). Die Definition

der Virulenz einzelner Viren und Subtypen hat sich als schwierig erwiesen, so konnten MA et al. (2009) in einem Infektionsversuch nicht die schwere Pathogenität eines H1N1 reproduzieren, der unter Feldbedingungen bis zu 10% Mortalität verursachte. Es zeigt sich also, dass zusätzlich zum Virussubtyp Kofaktoren wie der Immunstatus, Infektionsdruck, klimatische und bauliche Bedingungen sowie zeitgleiche Infektionen mit weiteren Erregern, darunter häufig bakterielle Sekundärinfektionen, den Schweregrad der klinischen Anzeichen bestimmen (VAN REETH et al., 2012).

SIV ist einer der Erreger, der bei dem Porcine Respiratory Disease Complex (PRCD) eine Rolle spielen kann (VAN ALSTINE, 2012). PRDC beschreibt einen multifaktoriellen Krankheitskomplex, der in einer Pneumonie resultiert und sowohl virale und bakterielle Pathogene als auch nicht-infektiöse Faktoren einschließt (BROCKMEIER et al., 2002). Zu den beteiligten infektiösen Erregern zählen unter anderem Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV), Porcine Circovirus Type 2 (PCV2), *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica* und *Actinobacillus pleuropneumoniae* (BROCKMEIER et al., 2002). Polimikrobielle Infektionen im Rahmen des PRDC verursachen schwerere klinische Erkrankungen als Monoinfektionen (FABLET et al., 2012). Es wird diskutiert, bei welchen Koinfektionen dies auf einer Erregerinteraktion gründet oder unter welchen Bedingungen von einem additiven Effekt auszugehen ist (OPRIESSNIG et al., 2011).

Wiederholt wird SIV mit Reproduktionsstörungen in Verbindung gebracht (KOTHALAWALA et al., 2006; YOON et al., 2008). VANNIER (1999) beschreibt erhöhte Abortraten und Anzahlen totgeborener Ferkel in Verbindung mit Influenzainfektionen und vermutet als Ursache die Fieberperiode der infizierten Sauen. Auch KIRKWOOD et al. (2012) nennen als Grund für dieses klinische Bild die Erkrankung der Sau und den damit in Zusammenhang stehenden Stress. Ihnen zufolge äußern sich die Manifestationen im Reproduktionstrakt als Infertilität, kleine Würfe, Aborte und Totgeburten (KIRKWOOD et al., 2012). In Fallberichten aus Nordamerika (KARASIN et al., 2000a), Frankreich (GOURREAU et al., 1985; MADEC et al., 1989) und Deutschland

(MUELLER et al., 1981) wird wiederholt von Umrauschern und Aborten nach Influenzavirusinfektionen durch verschiedene Subtypen berichtet. Nach dem Influenzaausbruch 2009 des Subtyps H1pdmN1pdm in Norwegen, dessen Schweinepopulation zuvor frei von Influenzainfektionen gewesen ist (LIUM et al., 2013), treten vermehrt Reproduktionsstörungen in den infizierten Herden auf (GRØNTVEDT et al., 2011). In den in die Untersuchung eingeschlossenen Beständen treten vermehrt Aborte, Totgeburten, kleine Würfe und Umrauscher auf (GRØNTVEDT et al., 2011). In einem Infektionsversuch, in dem H3N2 seropositive Sauen ein zweites Mal mit H3N2 infiziert werden, kann ein signifikanter Anstieg der Zahl der totgeborenen Ferkel pro Wurf dieser Sauen im Vergleich zu der nichtinfizierten Gruppe verzeichnet werden (WESLEY, 2004). KWIT et al. (2014) zeigen in einem Infektionsversuch mit 15 Sauen, dass die H1N2 Infektion im zweiten Trächtigkeitsmonat keinen Einfluss auf die Reproduktionsleistung der Sau hat. In einer zweiten Studie werden je fünf Sauen intranasal und fünf Sauen intratracheal im letzten Trächtigkeitsmonat mit H1N2, H3N2 oder H1pdmN1pdm infiziert (KWIT et al., 2015). Außer einer kurzfristigen Erhöhung der Körpertemperatur zeigen die Sauen keine klinischen Anzeichen (KWIT et al., 2015). MEINERS et al. (2014) weisen in der ab 2011 in Deutschland durchgeführten Feldstudie keinen Zusammenhang zwischen Reproduktionsstörungen und dem Nachweis von IAV nach.

1.5. Diagnose

Klinische und pathologische Befunde können Grundlage einer Verdachtsdiagnose sein, für die definitive Diagnose sind weitergehende labordiagnostische Untersuchungen notwendig (DETMER et al., 2012). Abhängig davon, zu welchem Zweck die Diagnostik eingeleitet wird, stehen sowohl direkte als auch indirekte Methoden zur Verfügung (SWENSON et al., 2015).

1.5.1. Direkter Erregernachweis

Mittels direkter Erregernachweismethoden kann Virusantigen, virale Nukleinsäure oder das ganze Virus nachgewiesen werden (SWENSON et al., 2015). Wie PETRIE et al. (2013) bestätigen, spiegelt der durch

Virusisolierung gemessene Titer das Vorhandensein infektiösen Virus wieder, während die Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) die Ribonukleinsäure (ribonucleic acid, RNA) infektiöser Viren und damit nicht-infektiöse RNA-Fragmente misst.

1.5.1.1. Virusisolierung

Der Nachweis des infektiösen Virus mittels Virusisolierung (VI) aus einem infizierten Tier gelingt nur in den ersten Tagen nach der Infektion, da die Virusausscheidung, nachgewiesen in Nasensekret mittels Nasentupfer, in einem Zeitfenster von ein bis acht Tage post infectionem (days post infectionem, dpi) stattfindet (VAN REETH et al., 1996; LANDOLT et al., 2003; MA et al., 2009; WEINGARTL et al., 2010; GOODELL et al., 2013; DECORTE et al., 2015). In experimentellen Studien kann gezeigt werden, dass in den meisten Fällen während der Fieberphase zuverlässig Virus aus Nasentupfern isoliert werden kann (NAKAMURA et al., 1972). Als Probenmaterial eignen sich Nasen- und Rachentupfer, bronchoalveoläre Lavage Flüssigkeit (BALF) (MA et al., 2009; GROSSE BEILAGE et al., 2013) und Gewebe aus Lunge oder Trachea von Tieren, die während der akuten Phase der Erkrankung verstorben sind oder euthanasiert wurden (VAN REETH et al., 2012). Als Goldstandardmethode für die Anzucht und folgende Isolation gilt die Vermehrung von Virus im embryonierten Hühnerei (SWENSON et al., 2001; LOMBARDO et al., 2012; VAN REETH et al., 2012). Im Anschluss an die Anzucht wird die Allantoisflüssigkeit des infizierten Hühnereis mittels Hämagglutinationshemmtests (HAH) auf infektiöse Viren untersucht um das Ergebnis zu verifizieren (GROSSE BEILAGE, 2013). Allerdings wird eine Anpassung des Virus an seinen „Wirt“, das embryonierte Hühnerei, in Form von Aminosäureveränderungen an der Bindungsstelle des HA beschrieben (SCHILD et al., 1983; GAMBARYAN et al., 1999; STEVENS et al., 2010). So werden zusätzlich andere Zelllinien genutzt und die Sensitivität abhängig vom Subtyp und Wirtszelltropismus des Virus im Vergleich diskutiert, darunter Madin Darby Canine Kidney (MDCK) Zellen (GAUSH & SMITH, 1968; MEGURO et al., 1979; BOWMAN et al., 2013), humane Karzinomzellen des Kolons (CaCo-2) (CHIAPPONI et al., 2010) und Zellen verschiedener Organe des

Schweins (FERRARI et al., 2003; SWENSON et al., 2015). CLAVIJO et al. (2002) befürworten sowohl embryonierte Hühnereier als auch MDCK zu nutzen und BOWMAN et al. (2013) empfehlen darüber hinaus die Diagnostikprotokolle regelmäßig zu überprüfen um trotz der genetischen Variabilität des Virus eine möglichst hohe Sensitivität zu erzielen.

1.5.1.2. Polymerase-Kettenreaktion

Die PCR als eine molekularbiologische Nachweismethode wird immer häufiger in der IAV-Diagnostik genutzt, die Vorteile liegen in der zeit- und kostensparenden Durchführung sowie hohen Sensitivität (FOUCHIER et al., 2000). Das Verfahren der PCR beruht auf dem Nachweis von Nukleinsäuren definierter Abschnitte des Virusgenoms (SAIKI et al., 1985), daher ist das Vorhandensein eines vermehrungsfähigen Erregers im Gegensatz zu der Virusisolierung für die erfolgreiche Durchführung nicht entscheidend (NATHUES et al., 2013). Gleichzeitig zeigt sich hier der Nachteil im Vergleich zu der Virusisolierung, da der beweisende Nachweis von vermehrungsfähigem Virus entfällt (DETMER et al., 2012). Als Probenmaterial eignen sich ebenfalls die zuvor beschriebenen Materialien, HENRITZI und HARDER (2018) schreiben allerdings, dass postmortal entnommene Sammeltupfer aus den großen Bronchien bevorzugt vor Gewebeproben der Lunge untersucht werden sollten. Zudem werden seit einigen Jahren Speichelproben (oral fluids, OF), die mittels Kaustricke gewonnen werden, als einfach zu sammelnde, nicht sehr laborintensive und damit für Überwachungsprogramme geeignete Alternative untersucht (DETMER et al., 2011; ROMAGOSA et al., 2012; GOODELL et al., 2013). Studien belegen, dass in diesen der Virusnachweis bis zu 21 dpi möglich ist (GOODELL et al., 2013; DECORTE et al., 2015). Der Nachweis aus Speichelproben mittels PCR ist laut DETMER et al. (2011), ROMAGOSA et al. (2012) und DECORTE et al. (2015) der Virusisolierung überlegen.

Eine Vielzahl an PCR Protokollen ist beschrieben, so ermöglichen CHOI et al. (2002) durch zwei multiplex PCR mit jeweils zwei Primern, die spezifisch für H1, H3, N1 und N2 sind, die Differenzierung der Subtypen H1N1, H1N2 und H3N2. Die Entwicklung einer Reverse-Transkriptase (RT)-PCR, deren Zielsegment hochkonservierte Gene für das Matrix

Protein sind, erlaubt den Nachweis phänotypisch und genotypisch heterogener Influenzaviren verschiedener Spezies (FOUCHIER et al., 2000). SPACKMAN et al. (2002) gelingt es mit ihrer one step real-time RT-PCR quantifizierbar, schnell und mit einem geringen Risiko für eine Kreuzkontamination, Ergebnisse zu erzielen. HOFFMANN et al. (2010) adaptieren dieses Protokoll für den Nachweis der HA der pandemischen Viren. HENRITZI et al. (2016) stellen ein speziell für europäische SIV-Überwachungsprogramme geeignetes Protokoll vor, das eine Hämagglutinin spezifische tetraplex real-time RT-PCR, die vier HA (H1av, H1hu, H1pdm, H3) detektiert, und eine Neuraminidase spezifische triplex real-time RT-PCR, die drei NA (N1av, N1pdm, N2) erkennt, beinhaltet. Damit soll der Nachweis aller aktuell in Europa zirkulierenden Subtypen möglich sein (HENRITZI et al., 2016). Abhängig vom jeweiligen PCR-Protokoll ist die Sensitivität der PCR mindestens vergleichbar mit der Sensitivität der VI (LANDOLT et al., 2005). Auch HEMMINK et al. (2016) zeigen in einer vergleichenden Studie, dass die PCR eine höhere Sensitivität als die Virusisolierung aufweist, die Höhe der Virustiter sich aber nur unwesentlich unterscheidet. FOUCHIER et al. (2000) messen in ihrem Protokoll, das hochkonservierte Genabschnitte detektiert, eine bis zu 100fach höhere Sensitivität der PCR-basierten Diagnostik im Vergleich zu VI im embryonierten Hühnerei oder Zelllinien von Säugetieren.

1.5.1.3. Immunassay

Immunassays können verwendet werden, um Virus-Antigene mit Hilfe von Antikörpern zu detektieren (DETMER et al., 2012). Dazu zählen die Immunhistochemie, bei der markierte Antikörper an das Virus-Antigen binden und dadurch mikroskopisch sichtbar gemacht werden können (VINCENT et al., 1997), und die Immunfluoreszenz, bei der fluoreszierende Antikörper verwendet werden (ONNO et al., 1990). Vorteil dessen ist, dass das Probenmaterial, wenn es einmal beispielsweise in Formalin fixiert wurde, noch Jahre später beurteilbar ist (HAINES & CHELACK, 1991). Des Weiteren kann die histologische Veränderung im Zusammenhang mit dem physiologischen Gewebe bewertet werden (HAINES & CHELACK, 1991).

1.5.2. Indirekter Erregernachweis

Die serologischen Verfahren basieren auf dem Prinzip des Antikörper-Nachweises gegen das SIV (SWENSON et al., 2015). Experimentelle Studien zeigen, dass Schweine ab sieben dpi Antikörper gegen das Virus bilden (KIM et al., 2006; WEINGARTL et al., 2010). Zeitpunkt der Serokonversion nach Infektion oder Impfung, maternale Antikörper und Art der nachzuweisenden Antikörper können das Ergebnis beeinflussen und erschweren die Interpretation (VAN REETH et al., 2012). Bei der Diagnostik empfiehlt es sich, gepaarte Serumproben in einem Abstand von drei bis vier Wochen zu untersuchen, um einen etwaigen Anstieg des Serumtiters detektieren zu können (NATHUES et al., 2013). STRUTZBERG-MINDER et al. (2015) gelingt es Antikörper gegen IAV ebenfalls in OF im ELISA zu finden. Für Fragestellungen wie den Immunstatus einer Herde, die Höhe maternalen Antikörper in Saugferkeln oder Antikörpertitern nach Impfung eignet sich die Serologie (SWENSON et al., 2015). Eine Unterscheidung von Antikörpern, die nach Infektionen auftreten, und solchen, die im Anschluss an eine Impfung gebildet werden, ist nicht möglich (WOESTE & GROSSE BEILAGE, 2007).

1.5.2.1. Hämagglutinationshemmtest

Der HAH beruht auf der physiologischen Reaktion von Erythrozyten mit den HA des Virus, welche die Bindung des viralen Proteins an die Sialinsäure der Wirtszelle vermitteln (ROGERS & DSOUZA, 1989). Wird diese Hämagglutination durch zugefügtes Patientenserum verhindert, liegt ein Hinweis auf darin vorhandene Antikörper gegen das IAV vor (DETMER et al., 2012). Der Kehrwert der höchsten Verdünnungsstufe des Serums, bei der die Reaktion zwischen Erythrozyten und HA noch verhindert wird, stellt den Titer des jeweiligen Serums dar (DETMER et al., 2012). Werden zu den Subtypen der Infektion heterologe Subtypen im HAH genutzt, kann es zu einer reduzierten Sensitivität des Tests führen (LEUWERKE et al., 2008). Da die Höhe des gemessenen Antikörpertiters nicht auf den Infektionszeitpunkt schließen lässt (NATHUES & GROßE BEILAGE, 2010), empfiehlt es sich gepaarte Serumproben im Abstand von drei bis vier Wochen zu untersuchen (GROSSE BEILAGE et al., 2013). Ein Anstieg des Antikörpertiters kann hinweisend auf eine kurz

zuvor erfolgte Infektion sein (GROSSE BEILAGE et al., 2013). Ferner eignet sich der HAH nicht zur sicheren Identifikation eines einzelnen Subtyps aufgrund möglicher Kreuzreaktionen (KYRIAKIS et al., 2010). LEUWERKE et al. (2008) stellen eine vergleichbare Sensitivität für HAH und Neutralisationstest fest, wobei die Höhe der Titer unterschiedlich sein kann.

1.5.2.2. Enzyme-linked Immunosorbent Assay

Im ELISA werden Serumantikörper auf Mikrotiterplatten gebunden, an die wiederum enzym-markierte Antikörper binden, die nach Zugabe eines Substrates einen Farbwechsel vollziehen (DETMER et al., 2012). Die Reaktion kann dann mittels Photometer quantifiziert werden (DETMER et al., 2012). Parallel zu den Beobachtungen beim HAH stellt sich je nach ELISA die Verwendung heterologer Viren und Antikörper als problematisch heraus (GOODELL et al., 2014). Zusätzlich gibt es ELISAs, die nur die im Vergleich zu den Immunglobulinen M (IgM) spät nach der Infektion auftretenden Immunglobuline G (IgG) binden (YOON et al., 2004). Dennoch weisen YOON et al. (2004) auf die Vorteile des ELISA hin: Es kann eine große Zahl an Proben parallel getestet werden, das Verfahren ist wenig laborintensiv und zeigt eine hohe analytische Sensitivität. Ein weniger spezifischer, dafür für alle Subtypen sensibler ELISA ist der von CIACCI-ZANELLA et al. (2010) beschriebene, der Antikörper gegen das in allen Influenzaviren konservierte interne Nukleoprotein (GORMAN et al., 1990) detektiert und dadurch subtypunabhängig die Präsenz von Antikörpern gegen Influenza anzeigen kann. Im Vergleich homologer Antikörpertiter, gemessen mit einem ELISA, stellt sich eine geringere Korrelation mit den Ergebnissen des HAH und Neutralisationstest heraus (LEUWERKE et al., 2008).

1.5.2.3. Neutralisationstest

Ergänzend zu den erwähnten Methoden steht der Neutralisationstest (NT) zur Verfügung (VAN REETH et al., 2012). Bei diesem wird der durch neutralisierende Antikörper reduzierte zytopathische Effekt in Zellkulturen gemessen und über Verdünnungsstufen ein Titer dieser Antikörper ermittelt (DETMER et al., 2012). Nachteil ist, dass der Test

laborintensiv ist, es bis zu 72 Stunden dauert, bis die Ergebnisse vorhanden sind, und bei Wiederholungen unterschiedliche Titer möglich sind (DETMER et al., 2012). Kreuzreaktionen zwischen IAV Subtypen sind möglich (DÜRRWALD et al., 2010). Die Sensitivität ist vergleichbar mit jener des HAH (LEUWERKE et al., 2008).

1.5.2.4. Kreuzreaktivität

DÜRRWALD et al. (2010) stellen Kreuzreaktionen zwischen Antikörpern gegen das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 und Antikörpern gegen europäische porcine H1N1 Viren im Neutralisationstest fest, die aus den Seren von mit diesen Viren hyperimmunisierten oder geimpften Schweinen gewonnen werden. Auch für den HAH beschreiben KYRIAKIS et al. (2010) eine Kreuzreaktivität zwischen den in Europa etablierten SIV (H1N1, H1N2, H3N2) und dem pandemischen H1N1 Virus. LANGE et al. (2013) zeigen durch Untersuchungen von Hyperimmunsere und den jeweiligen Viren, dass die Reassortanten H1pdmN1pdm, H1pdmN2 und H1N1av zu einer antigenetisch verwandten Gruppe gehören und keine Kreuzreaktivität mit H1huN2 und H3N2 vorhanden ist. In detaillierten Analysen mit Seren, die von Schweinen nach Infektionsversuchen mit H1pdmN1pdm, H1pdmN2 und H1N1av gewonnen werden (post infection sera), zeigt sich im HAH, dass H1pdmN1pdm kaum mit H1pdmN2 und H1N1av reagiert (LANGE et al., 2013). Im umgekehrten Fall reagiert H1pdmN2 mit den antigenetisch ähnlicheren Subtyp H1pdmN1pdm, aber kaum mit H1N1av (LANGE et al., 2013). Zwischen den drei etablierten Subtypen H1N1av, H1huN2 und H3N2 zeigen sich sowohl nach Impfung als auch nach Infektion heterogene Kreuzreaktionen (VAN REETH et al., 2004).

1.6. Therapie

Eine kausale Therapie ist nicht möglich, da keine zugelassenen antiviralen Medikamente zur Verfügung stehen (BEER, 2015). Je nach klinischem Erscheinungsbild können nichtsteroidale Antiphlogistika zur Fiebersenkung und Präparate mit Bromhexin als schleimlösende Medikamente eingesetzt werden (GROSSE BEILAGE et al., 2013). Wenn eindeutige Hinweise auf vorhandene bakterielle Sekundärinfektionen

vorliegen, werden diese antibiotisch behandelt (GROSSE BEILAGE et al., 2013).

1.7. Prophylaxe

Um die endemische Zirkulation der Viren in einem Bestand zu beenden, müssen Strategien zur Unterbrechung der Infektionsketten angewandt werden (TORREMORELL et al., 2012). Zahlreiche Studien befassen sich mit Risikofaktoren für persistierende oder wiederkehrende Influenzainfektionen auf Bestandsebene (MAES et al., 2000; SURIYA et al., 2008; SIMON-GRIFÉ et al., 2011). TORREMORELL et al. (2012) fassen zusammen, dass die meistgenannten Risiken eine hohe Schweinedichte in der Region, große Herden, hohe Remontierungsraten und Zukauf von Schweinen sind. Des Weiteren werden der Kontakt zwischen Tieren verschiedener Buchten, unkontrollierter Zutritt zu den Beständen (TORREMORELL et al., 2012) und eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Tiere pro Tränke und der Anzahl seropositiver Tiere aufgeführt, wie MASTIN et al. (2011) in einer Prävalenzstudie in 143 britischen geschlossenen Beständen zeigen.

Impfungen können klinische Anzeichen und, wenn sie homolog zu dem Infektionssubtyp sind, die Virusausscheidung (VAN REETH et al., 2001; LEE et al., 2007) sowie Virusübertragung reduzieren, jedoch nicht verhindern (ROMAGOSA et al., 2011). LOEFFEN et al. (2011) zeigen im Infektionsversuch, dass ein experimentell hergestellter inaktivierter Impfstoff mit einem Stamm, der zu mehr als der Hälfte aus Genen des pandemischen Stammes A/California/7/2009 besteht und die Oberflächenproteine HA und NA dieses Stammes enthält, die Virusausscheidung von H1pdmN1pdm-infizierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren deutlich senken kann. Des Weiteren ist kein infektiöses Virus in den untersuchten Geweben nachweisbar, jedoch finden sich in der PCR Genomfragmente des oberen Respirationstraktes und des Gehirns (LOEFFEN et al., 2011). Partielle Kreuzprotektivität kann unter experimentellen Bedingungen nach Immunisierung von Schweinen durch Inokulation mit H1N1 oder H3N2 gegenüber einer H1N2-Infektion, nicht aber durch Impfung mit dem entsprechenden Kombinationsimpfstoff gezeigt werden (VAN REETH et al., 2004). Im Vergleich stellt sich

heraus, dass eine experimentelle attenuierte Lebendvakzine (H1N2) eine vergleichbare Kreuzprotektivität gegenüber dem heterologen Challenge mit dem H1pdmN1pdm erzeugt wie die Immunisierung mit dem H1N2-Virus (GAUGER et al., 2014). Der inaktivierte Impfstoff (H1N2) induziert eine signifikant geringere Kreuzprotektivität vermittelt durch Antikörper, zieht aber deutlich höhere homologe Titer im HAH nach sich (GAUGER et al., 2014).

VIJAYKRISHNA et al. (2011) stellen fest, dass das Genom der SIV sich langsamer und unvorhersehbarer verändert als das der humanen Influenzaviren. Aus diesem Grund ist eine jährlich Anpassung der Impfstoffe RAJAO et al. (2014) zufolge schwer möglich und nicht unbedingt nötig.

Die zwei derzeit in Deutschland für Schweine zugelassenen Vakzinen sind inaktivierte Impfstoffe zur intramuskulären Anwendung (PAUL-EHRlich-INSTITUT, 2017). Darunter ein Kombinationssimpfstoff mit je einem Stamm der Subtypen H1N1, H1N2 und H3N2 und ein Impfstoff gegen das Influenzavirus A(H1N1)pdm09. Der in der vorliegenden Untersuchung eingesetzte Impfstoff enthält 16–64 hämagglutinierende Einheiten des inaktivierten Influenzavirus A/Jena/VI5258/2009(H1N1)pdm09 sowie das Adjuvans Carbomer und ist für die aktive Immunisierung von Schweinen ab einem Alter von 56 Tagen gegen die Erkrankung durch das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 zugelassen (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2017). In experimentellen Studien wird gezeigt, dass die Viruslast in der Lunge, die Virusausscheidung in nasalen Sekreten sowie der Ausprägungsgrad der Dyspnoe durch die Impfung mit dem homologen Virus gesenkt werden kann (COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, 2017). Der Impfstoff stimuliert eine aktive Immunität und induziert hämagglutinierende und neutralisierende Antikörper (COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, 2017). VINCENT et al. (2010a) kommen in ihrer Studie zu dem gleichen Ergebnis: Sie zeigen den Vorteil, den eine inaktivierte Vakzine mit dem H1pdmN1pdm bei homologem Challenge gegenüber kommerziell erhältlichen heterologen Impfstoffen bietet. Die nasale

Virusausscheidung wird verhindert, in der Lunge wird kein infektiöses Virus isoliert und pathologisch sowie histologisch sind die Tiere nicht von der nicht-infizierten Kontrollgruppe zu unterscheiden (VINCENT et al., 2010a). Als humorale Immunantwort induziert die H1pdmN1pdm-Vakzine hämagglutinierende Antikörper, im HAH werden signifikant höhere Titer gemessen, sowohl gegenüber heterologen Subtypen als auch dem homologen Challenge-Subtyp, als bei den kommerziellen Vakzinen (VINCENT et al., 2010a). Auch die mittels ELISA aus Serum und BALF ermittelten Antikörper-Titer (Immunglobulin G, IgG) sind höher (VINCENT et al., 2010a).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Arbeitshypothese

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Reproduktionsleistung in Beständen mit dem Nachweis pandemischer Influenza A Viren (H1pdmNx) vor und nach Etablierung einer Impfmaßnahme gegen das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 zu überprüfen. Hierzu wurden die Leistungskennzahlen der Bestände in den Zeiträumen sechs Monate vor Einsatz der Impfung und sechs Monate nach Ende der Grundimmunisierung erhoben und verglichen. Es soll folgende Hypothese überprüft werden:

Der Einsatz einer Impfung gegen das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 wirkt sich positiv auf die Herdenfruchtbarkeit in Schweinebeständen mit dem Nachweis pandemischer Influenzaviren aus.

2. Auswahl der Bestände

Grundlage dieser Arbeit waren die Daten landwirtschaftlicher Bestände mit Sauenhaltung. Diese waren Teil der erweiterten Feldversuche nach § 11 Abs. 5 Nr. 1 Tiergesundheitsgesetz (ehemals § 17 c Tierseuchengesetz) mit dem zu diesem Zeitpunkt für ein zentrales Zulassungsverfahren vorgesehenen Impfstoff RESPIPORC FLUpa H1N1 der Firma IDT Biologika GmbH. Der Impfstoff enthält 16–64 hämagglutinierende Einheiten des inaktivierten Influenzavirus A/Jena/VI5258/2009(H1N1)pdm09. Von Mai 2011 bis einschließlich Februar 2017 wurden 315 Bestände in die Untersuchung eingeschlossen. Es beteiligten sich 100 Tierarztpraxen aus zehn Bundesländern. Es wurden Ferkelerzeuger, geschlossene Bestände und Jungsauenvermehrter unterschiedlicher Bestandsgröße, genetischer Herkunft der Schweine sowie Hygienestatus eingeschlossen. Die Auswahl der Bestände erlaubt keinen Rückschluss auf allgemeingültige Krankheitsprävalenzen und das reproduktionsbezogene Leistungsniveau deutscher Schweinehaltungen.

Die betreuenden Tierarztpraxen von 315 Beständen wurden kontaktiert und nach Rücksprache wurde ihnen ein Anwendungsbeobachtungsbogen

(Anhang XI.3.) zugesandt, den sie mit Hilfe der Betriebsleiter beantworteten. Reine Mästbestände wurden ausgeschlossen. 174 ausgefüllte Anwendungsbeobachtungsbögen gingen bis zum Ende des Erhebungszeitraumes ein. Davon konnten 137 Datensätze für die Auswertung genutzt werden. Von 45 Beständen waren keine Daten generierbar aufgrund von Bestandssanierungen wie Depopulation / Repopulation im Zeitraum der Datenerfassung, Abbruch der Impfmaßnahme nach einmaliger Impfung, Betriebsaufgabe oder fehlender Datengrundlage aufgrund des Betriebssystems im Falle von Ferkelaufzüchtern. 17 Bestände konnten zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung noch nicht einbezogen werden, da die Grundimmunisierung noch nicht abgeschlossen war oder noch nicht lange genug zurück lag. Die Daten der verbleibenden 37 Anwendungsbeobachtungsbögen konnten aufgrund von Datenerfassung während des falschen Zeitraums (zu früh / zu spät), Verzerrungen der Sauenplanerdaten infolge von Bestandsaufstockung während des Auswertungszeitraums oder nicht belastbarer Daten durch unzuverlässiger Datenerfassung nicht berücksichtigt werden.

Das schriftliche Vorliegen des positiven labordiagnostischen Nachweises pandemischer Influenzaviren war Voraussetzung für die Teilnahme. Knapp ein Drittel der Befunde ($n=43/137$) lag in Form eines positiven Nachweises von IAV-RNA-Fragmenten in Nasentupfern mittels PCR vor. Gut zwei Drittel ($n=94/137$) der Befunde gründeten auf serologischen Verfahren in Form eines HAH.

Von den 137 Beständen, deren Daten ausgewertet wurden, waren 104 Ferkelerzeuger (Abbildung 1), 27 Bestände arbeiteten im geschlossenen System und sechs Jungsauenvermehrter.

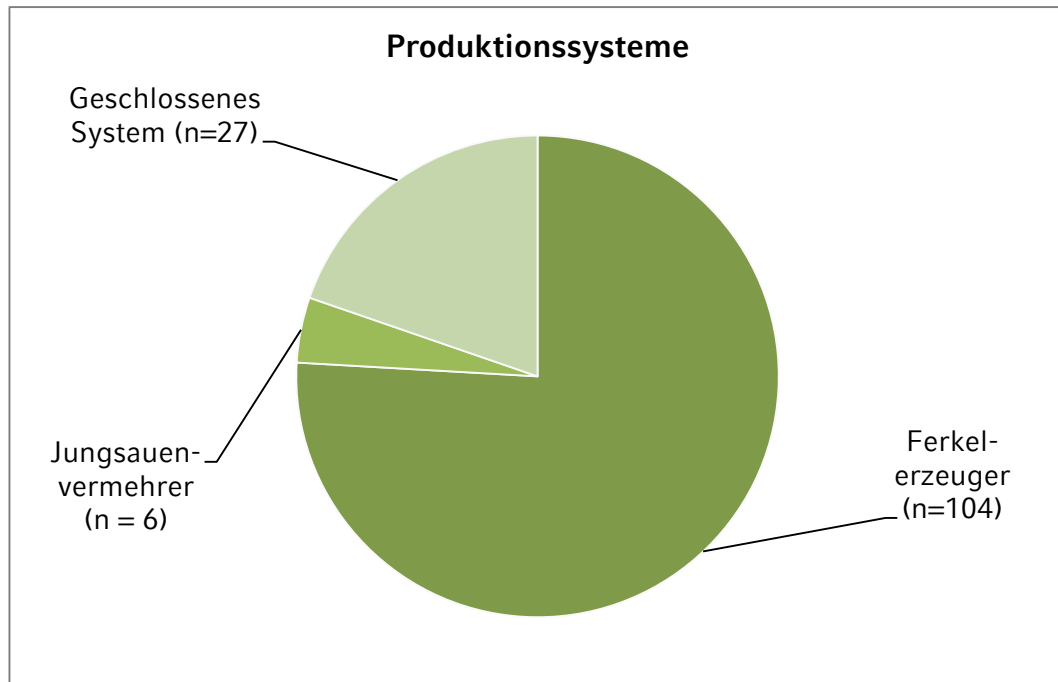


Abbildung 1 - Verteilung der Betriebsstruktur der teilnehmenden Bestände (n=137).

In den ferkelerzeugenden Beständen wurden zwischen 38 und 5600 Sauen gehalten (Abbildung 2), im Durchschnitt hielten die Bestände 448 Sauen.

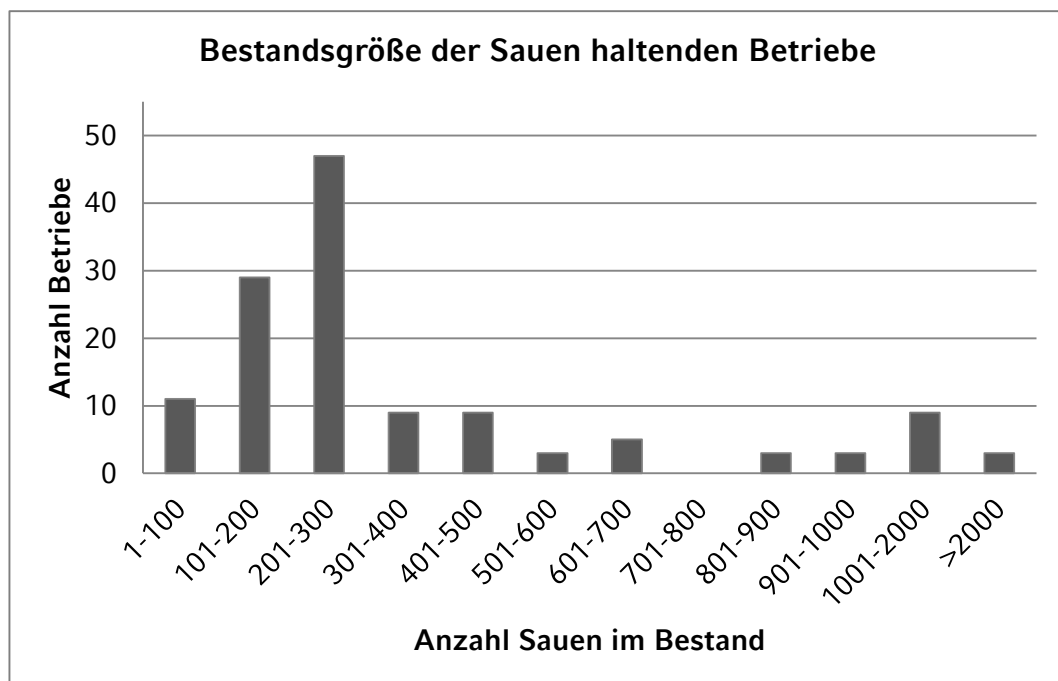


Abbildung 2 - Verteilung der Bestandsgröße der Sauen haltenden Betriebe (n=131).

In 87,9 % der untersuchten Bestände wurden die Sauen gegen Parvovirose und Rotlauf geimpft, in 81,6 % der Bestände gegen PRRSV sowie in 78,7 % der Bestände wurde gegen die klassischen Influenza-Subtypen geimpft (Abbildung 3).

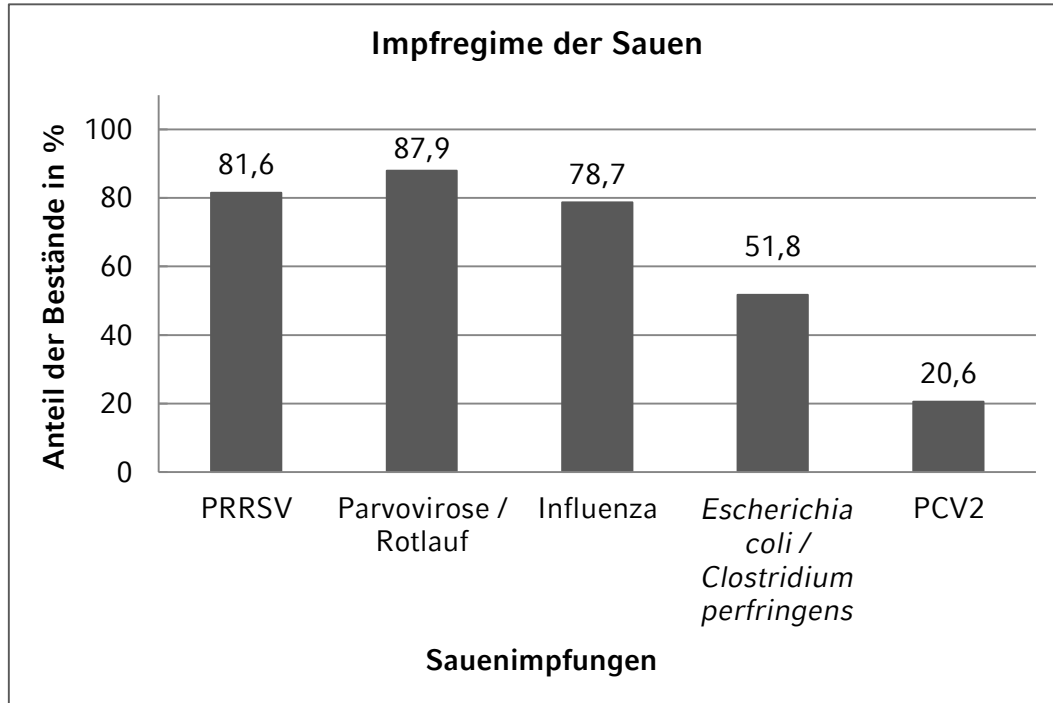


Abbildung 3 - Verteilung der Sauenimpfungen in den untersuchten Beständen.

3. Auswertungszeitraum

Die Akquise sowie Auswertung der Fragebögen fand von November 2015 bis Februar 2017 statt. Der Einschluss der Bestände in die zuvor genannte Feldstudie umfasste den Zeitraum Mai 2011 bis Februar 2017. Somit fiel der Einstieg in die Impfmaßnahme auf unterschiedliche Monate des Jahres (Abbildung 4). Der Zeitpunkt des Auftretens der klinischen Anzeichen für eine IAV-Infektion, der Diagnostik und daraufhin der Antragstellung auf Genehmigung im jeweiligen Bestand lag jeweils ungefähr drei Monate vor dem Zeitpunkt der ersten Impfung.

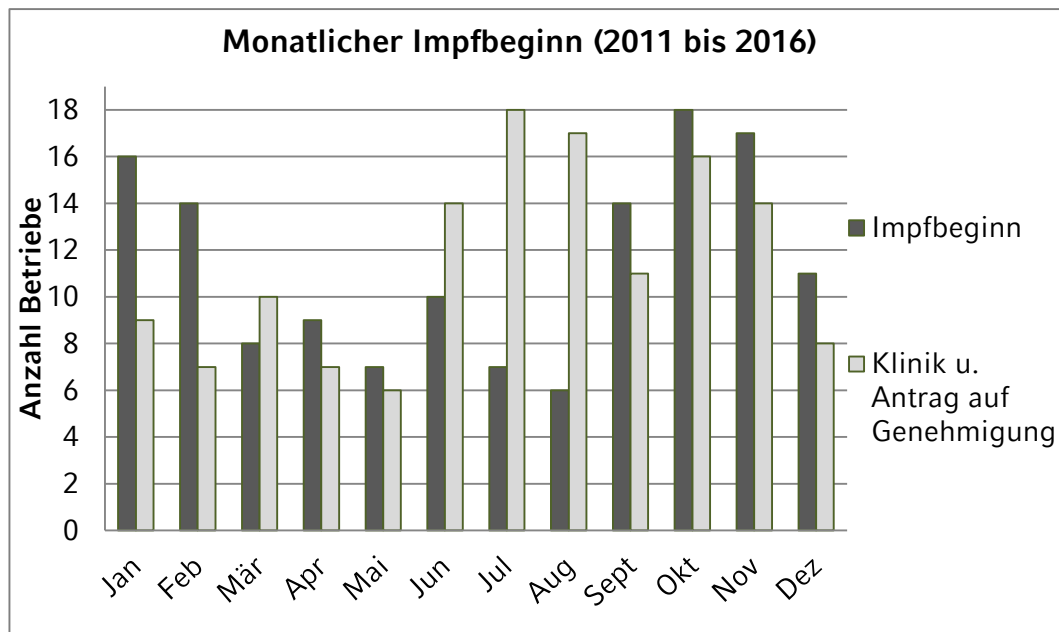


Abbildung 4 - Monatliche Verteilung des Einstiegs in die Impfmaßnahme und Zeitpunkt des Auftretens der klinischen Anzeichen im Jahresverlauf.

4. Datenerfassung

Die Erhebung der Daten erfolgte mit Hilfe eines Anwendungsbeobachtungsbogens (AWB). Der AWB (Anhang XI.3.) umfasst drei Abschnitte. Im ersten Abschnitt wurden die Betriebsdaten sowie die internen und externen Risikofaktoren abgefragt. Zusätzlich wurden hier klinische Anzeichen der Infektion erfasst und im Fragebogen qualitativ vermerkt. Im zweiten Abschnitt wurden die Reproduktionskennzahlen festgehalten. Die erfassten Reproduktionskennzahlen waren „Umrauschquote“, „Abortrate“, „Anteil der totgeborenen Ferkel im Bestand“, „Zahl der lebendgeborenen Ferkel pro Wurf“, „Saugferkelverluste“ und „Zahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr“. Diese entsprechen den im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen Dokumentation¹ erfassten Daten der Sauenplaner und/oder Sauenkarten der Bestände. Hier war es wichtig, dass die Zeiträume von sechs Monate vor der Impfung und sechs Monate nach Beendigung der Grundimmunisierung eingehalten wurden. Der letzte Abschnitt des AWB befasst sich mit Daten bezüglich des Einsatzes des

¹ Schweinehaltungshygieneverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 2. April 2014 (BGBl. I S. 326), die zuletzt durch Artikel 134 des Gesetzes vom 29. März 2017 (BGBl. I S. 626) geändert worden ist

Impfstoffes im Bestand und der Verträglichkeit. Die Angaben dieses Abschnittes hatten keinen Einfluss auf die Auswertung für die vorliegende Arbeit.

5. Statistische Auswertung

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Veränderungen von Reproduktionskennzahlen ausgewertet, die sich durch die Etablierung der Impfmaßnahme in Beständen mit einem positiven labodiagnostischen Ergebnis pandemischer Influenzaviren ergaben.

Die Daten wurden mittels Microsoft Excel® 2010 (Fa. Microsoft, Redmond, USA), IBM SPSS® Statistics Version 23.0 (Fa. IBM Corp. Armonk, USA) und der freien Programmiersprache R Version 3.3.1 2016 (R Core Team, Wien, Österreich) erfasst und statistisch ausgewertet. Jeder Bestand galt statistisch als eine Einheit. Die Betriebsdaten, Risikofaktoren und klinischen Anzeichen wurden deskriptiv ausgewertet. Im Rahmen der deskriptiven Statistik der Reproduktionskennzahlen wurde eine explorative Datenanalyse durchgeführt und das arithmetische Mittel (MW), der Median (Med) mit dem ersten Quartil ($Q_{1(25\%)}$) und dem dritten Quartil ($Q_{3(75\%)}$), die Varianz, die Standardabweichung (SD), das Minimum (Min) und das Maximum (Max) errechnet. Die Parameter wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors auf Normalverteilung getestet um anschließend ein geeignetes statistisches Testverfahren auswählen zu können. Werte von $p < 0,05$ galten als signifikant. Das Sicherheitsniveau der Konfidenzintervalle betrug 95%.

Die Werte des Parameters „abgesetzte Ferkel pro Sau und Jahr“ waren normal verteilt. Infolgedessen wurde die Veränderung der Mittelwerte für die jeweiligen Zeiträume vor und nach Etablierung der Impfmaßnahme in einem verbundenen t-Test auf Signifikanz überprüft. Da für die Werte der weiteren Parameter (Umrauschquote, Abortrate, Saugferkelverluste, totgeborene Ferkel, lebendgeborene Ferkel) keine Normalverteilung gegeben war, wurde jeweils ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test als nichtparametrischer Test für zwei verbundene Stichproben durchgeführt. Hier galt die zwei-seitige exakte Signifikanz. Darüber hinaus wurden die

Häufigkeiten der Bestände, deren Werte jeweils absanken, stagnierten oder anstiegen, berechnet.

Um den Einfluss des Impfzeitpunktes zu untersuchen, wurden die beschriebenen statistischen Verfahren für den Parameter „Umrauschquote“ für jeden Monat einzeln angewandt und miteinander verglichen.

Zusätzlich wurden die Bestände anhand der Mittelwerte der Umrauschquote in dem Zeitraum vor Impfung Kategorien zugeordnet.

Tabelle 1 - Einteilung der Kategorien mittels der Umrauschquote.

Kennzahl	Kategorie 1	Kategorie 2	Kategorie 3
Umrauschquote (%)	< 10	10 – 19.9	≥ 20

Des Weiteren wurde ein lineares gemischtes Modell für die Fruchtbarkeitskennzahl Umrauschquote berechnet. Grundlage hierfür waren die Daten von 16 Beständen, von denen monatlich einzelne Werte vorlagen. Das lineare gemischte Modell ist ein Regressionsmodell, mit dessen Hilfe longitudinale Daten untersucht werden können. Bei der Schätzung des Effekts werden feste (Impfung) und zufällige (Bestand) Komponenten unterschieden (HEDDERICH & SACHS, 2016). Es wurde ein Random Intercept je Bestand angepasst. Zusätzlich wurde mit Hilfe des Modells berechnet, ob sich die Werte für die einzelnen Monate unterscheiden, sodass von einem jahreszeitlichen Effekt auszugehen wäre.

IV. ERGEBNISSE

In die vorliegende Untersuchung wurden insgesamt 315 Bestände mit direktem oder indirektem Nachweis pandemischer Influenzaviren (H1pdmNx) eingeschlossen. Datensätze von 137 Beständen wurden hinsichtlich der Veränderung der Reproduktionsleistung nach Einsatz einer Vakzine gegen das Influenzavirus A(H1N1)pdm im Vergleich zu den Daten vor Impfung ausgewertet.

1. Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild in den Beständen vor Etablierung der Impfung wurde quantitativ erfasst. Diese Daten konnten von insgesamt 129 Beständen erhoben werden. In 63,6 % der Bestände (n=65/103) wurde Fieber, neben teils weiteren klinischen Anzeichen, bei den Tieren festgestellt. Knapp ein Drittel der befragten Betriebsleiter gaben an vermehrt Husten (62 %) in ihrem Bestand zu beobachten. In fast der Hälfte der Bestände (n=66/129) trat beides gleichzeitig auf (Abbildung 5).

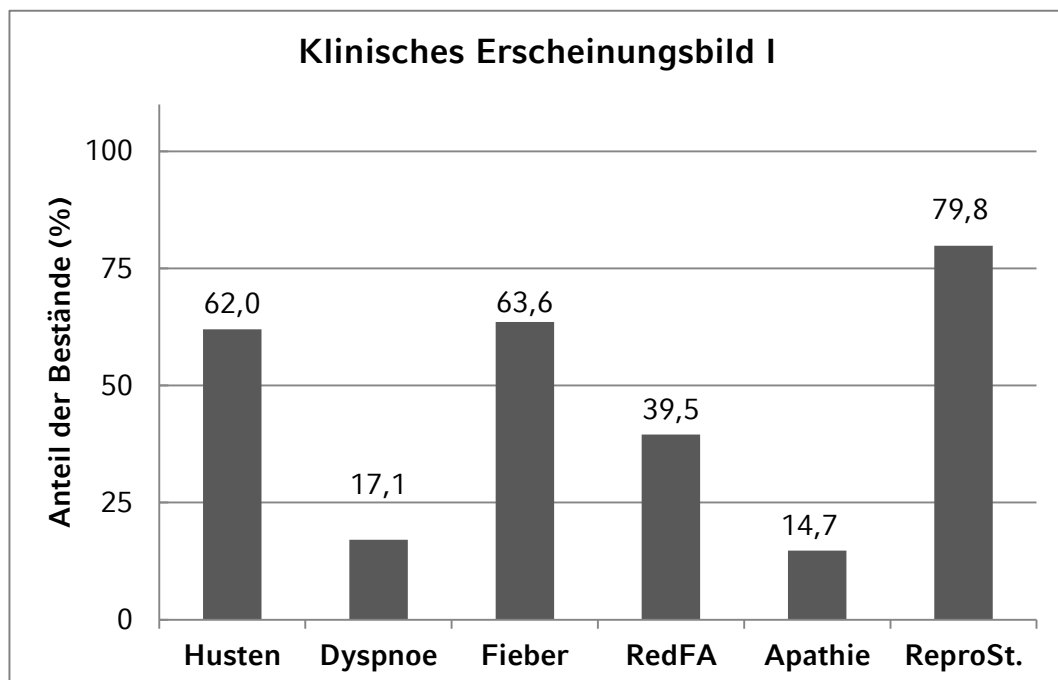


Abbildung 5 - Klinisches Erscheinungsbild in den Beständen vor Einstieg in die Impfmaßnahme.

RedFA = Reduzierte Futteraufnahme, ReproSt. = Reproduktionsstörungen

Reproduktionsstörungen traten in 79,8 % der Sauen haltenden Bestände (n=103/129) auf. In 25,2 % der Bestände (n=26/103) wurden neben diesen keine weiteren klinischen Anzeichen beobachtet. In 15,5 % der Bestände (n=16/103) traten Reproduktionsstörungen zusammen mit Fieber und Husten und in 13,6 % der Bestände (n=14/103) zusätzlich mit reduzierter Futteraufnahme auf. Eine detaillierte Übersicht über die Ergebnisse der Auswertung des klinischen Erscheinungsbildes liefert der Anhang (XI. Tabelle 11).

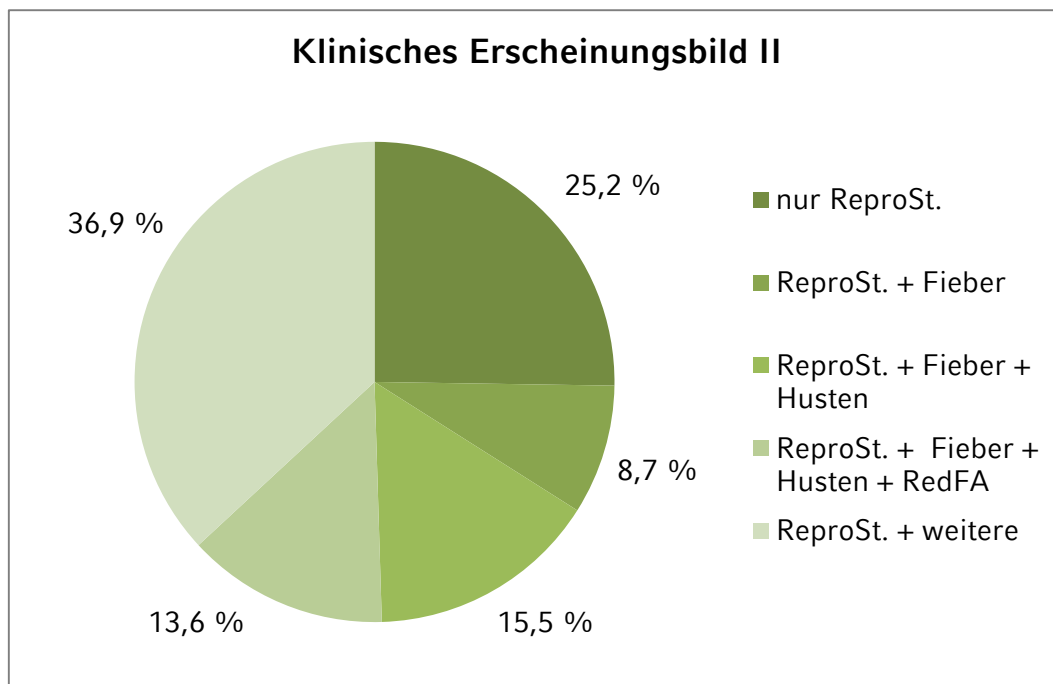


Abbildung 6 - Klinisches Erscheinungsbild in den Beständen, in denen Reproduktionsstörungen beobachtet wurden.

RedFA = Reduzierte Futteraufnahme, ReproSt. = Reproduktionsstörungen

2. Reproduktionskennzahlen

Die Anzahl (n) der ausgewerteten Bestände ist abhängig von der Anzahl der Bestände, von denen valide Daten bezogen auf den jeweiligen Parameter erhoben werden konnten.

2.1. Umrauschquote

Daten bezüglich der Umrauschquote konnten von 131 der 137 Bestände erhoben werden. Vor der Etablierung der Impfung lagen die Werte zwischen 3,8 % und 40 % (Tabelle 2). Die für den Zeitraum nach der vollständigen Grundimmunisierung ermittelte Umrauschquote sank im

Mittel signifikant um 3,34 % ($p < 0,001$) auf 2,3 % bis 25,3 %.

Tabelle 2 - Vergleich der MW, Min, Max, Med und Quartile der Umrauschquote (%) in 131 Beständen vor und nach Etablierung der Impfmaßnahme.

Vor Impfung				Nach Impfung				p
MW (SD)	Min	Max	Med (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	MW (SD)	Min	Max	Med (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	
13,52 (6,65)	3,8	40	12 (8,8; 18)	10,18 (4,61)	2,3	25,4	9,9 (7; 12)	<0,001

74,8 % der Bestände ($n=98/131$) wiesen eine Verringerung der Umrauschquote nach Etablierung der Impfung auf, während bei 19,9 % der Bestände ($n=26/131$) die Umrauschquote anstieg. In 5,3 % der Bestände ($n=7/131$) veränderte sich die Umrauschquote nicht (Abbildung 7).

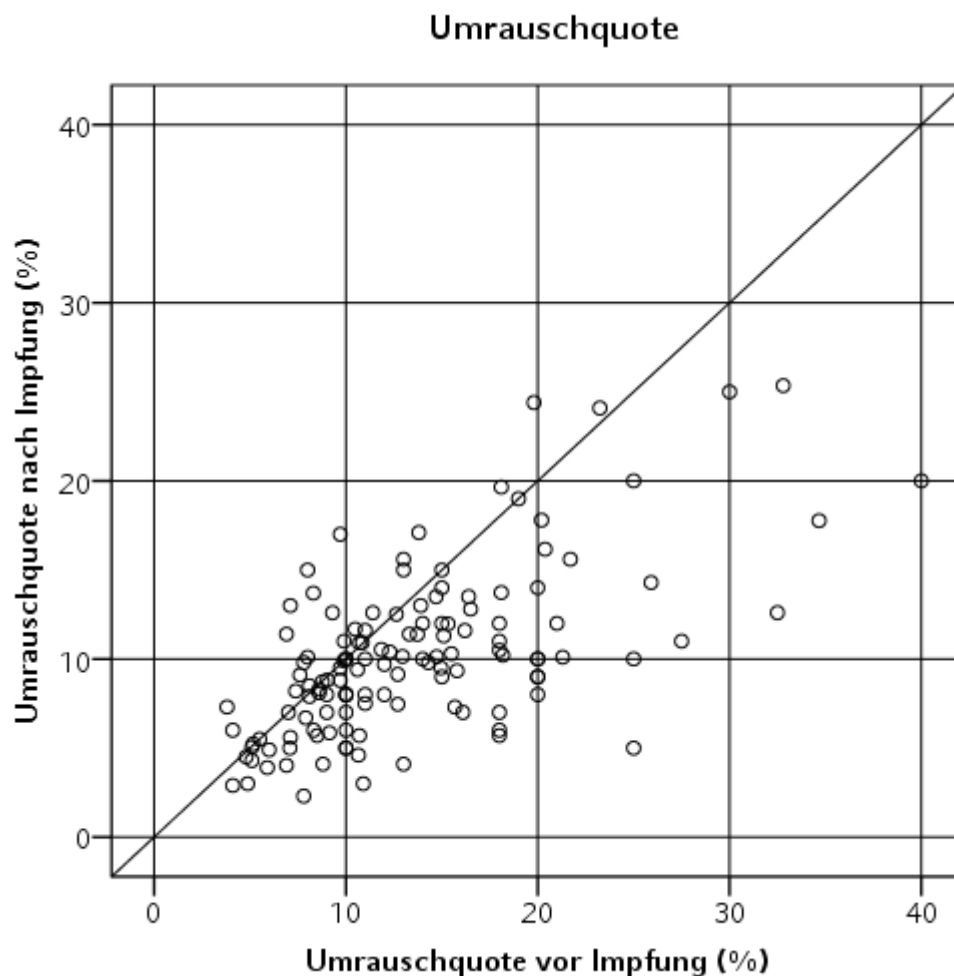


Abbildung 7 - Umrauschquote (%) vor und nach Etablierung der Impfung in den einzelnen Beständen.

In den Beständen, in denen die Umrauschquote sank, verringerte sie sich im Mittel um 5,1 % ($\pm 4,66$) während der Wert in den Beständen, in denen sie stieg, sich im Mittel um 2,4 % ($\pm 1,92$) vergrößerte (Abbildung 8).

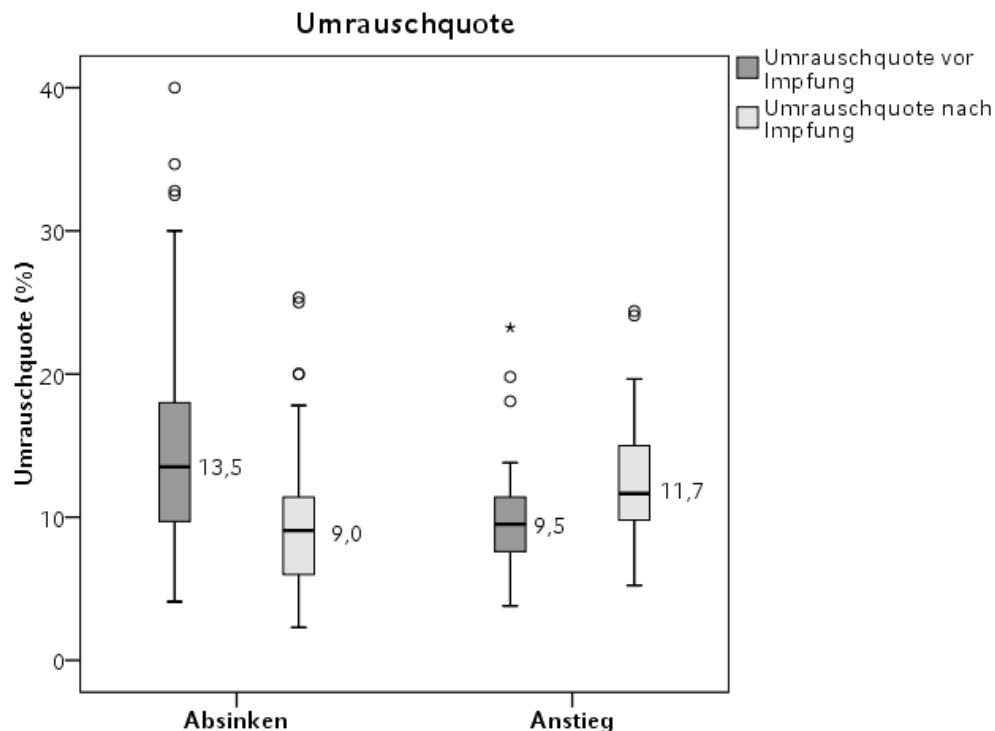


Abbildung 8 - Umrauschquote (%) vor und nach Etablierung der Impfung in Beständen, in denen der Wert nach Impfung abfiel im Vergleich zu den Beständen, in denen der Wert nach Impfung stieg.

Mittels des Wertes der Umrauschquote vor Impfung wurden die Bestände Kategorien zugeordnet (Tabelle 1) und anhand dessen abhängig von dem Leistungsniveau der jeweiligen Bestände vor Impfung die Veränderung der Umrauschquote berechnet (Tabelle 3).

Tabelle 3 - Vergleich der Mittelwerte der Bestände, deren Umrauschquote nach Impfung abfiel, aufgeteilt nach Kategorien.

Kategorie	n	Absinken der Umrauschquote Anzahl Bestände = n (%)	Absinken der Umrauschquote um X % MW (SD)
1	43	25 (58,1 %)	1,56 (1,43)
2	66	52 (78,8 %)	4,49 (2,87)
3	22	21 (95,5 %)	10,97 (5,4)

Für 16 Bestände, von denen die monatlich einzeln erfassten Daten vorlagen, wurde ein lineares gemischtes Modell berechnet (Tabelle 4). Das Modell konvergierte nicht. Es konnte ein signifikanter konstanter

Term von 14,22 ($p < 0,001$) ermittelt werden und ein signifikanter Effekt von -2,77 ($p = 0,008$). Des Weiteren konnte kein signifikanter Unterschied der Umrauschquote im Jahresverlauf nachgewiesen werden (Anhang XI. Tabelle 10).

Tabelle 4 - Schätzung der festen Parameter im linearen gemischten Modell mit der abhängigen Variable Umrauschquote.

Parameter	Schätzung	Standard Fehler	Signifikanz	Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Konstanter Term	14,22	1,46	<0,001	11,36	17,08
Impfung=1 ^a	-2,77	1,02	0,008	-4,77	-0,63
Impfung=2 ^b	0 ^c	0			

^aZeitraum nach Impfung

^bZeitraum vor Impfung

^cdieser redundante Parameter wurde auf null gesetzt

2.2. Abortrate

Von 93 der 137 Bestände lagen Daten zur Abortrate vor. In diesen Beständen konnte im Mittel ein signifikanter ($p < 0,001$) Rückgang der Abortrate von 2,31 % ($\pm 2,52$) vor Impfung auf 1,42 % ($\pm 1,67$) nach Impfung ermittelt werden (Tabelle 5).

Tabelle 5 - Vergleich der MW, Min, Max, Med und Quartile der Abortrate (%) in 93 Beständen vor und nach Etablierung der Impfmaßnahme.

Vor Impfung				Nach Impfung				p
MW (SD)	Min	Max	Med (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	MW (SD)	Min	Max	Med (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	
2,31 (2,52)	0	12,5	1,45 (0,8; 3,0)	1,42 (1,67)	0	10	1 (0,4; 2,1)	<0,001

Die Abortrate fiel in 57 % ($n = 53/93$) der Bestände und stieg in 21,5 % ($n = 20/93$) der Bestände (Abbildung 9), in 21,5 % der Bestände ($n = 20/93$) blieb sie gleich.

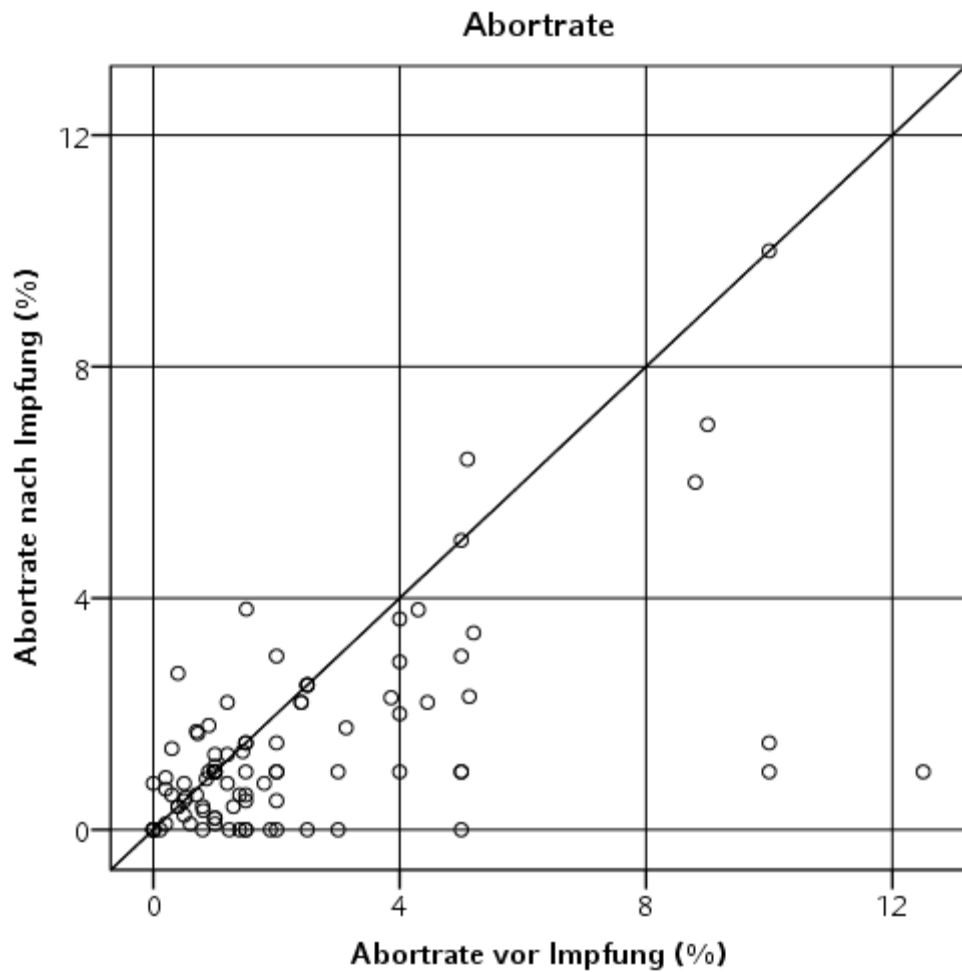


Abbildung 9 - Abortrate (%) in den einzelnen Beständen vor und nach Etablierung der Impfung.

In den Beständen, in denen die Abortrate fiel, verringerte sich diese im Mittel um 1,8 % ($\pm 2,24$). In den Beständen, in denen sie stieg, vergrößerte sich der Wert im Mittel um 0,76 % ($\pm 0,67$) (Abbildung 10).

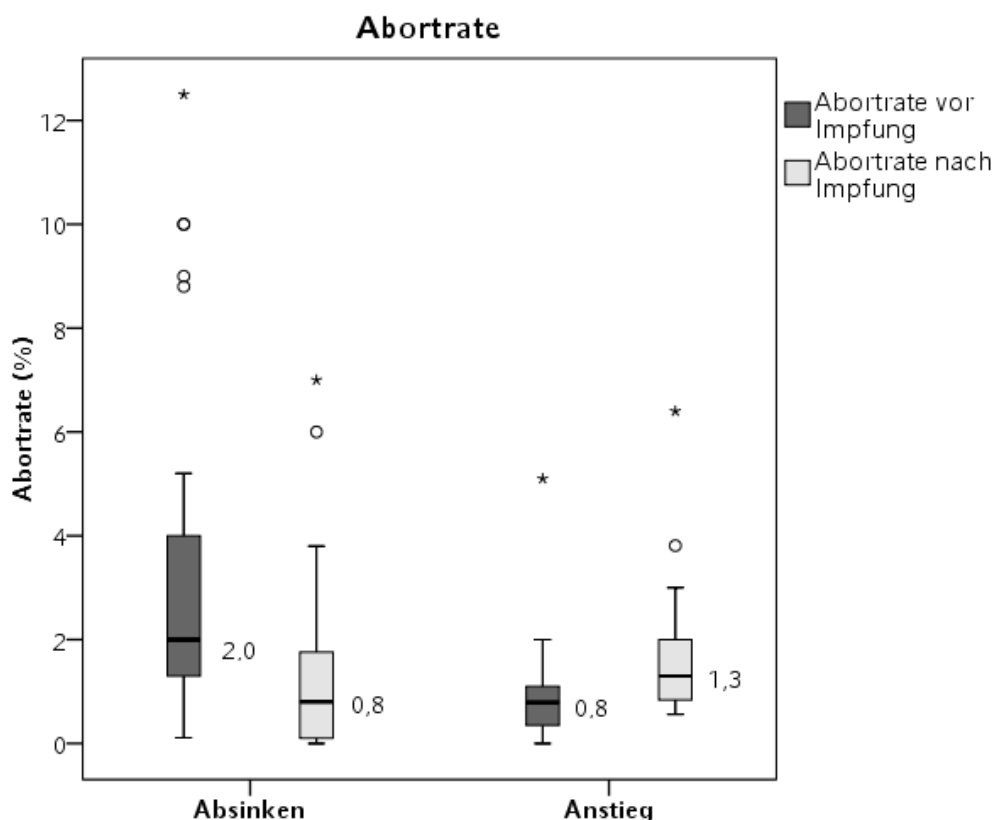


Abbildung 10 - Abortrate (%) vor und nach Etablierung der Impfung in Beständen, in denen der Wert nach Impfung abfiel im Vergleich zu den Beständen, in denen der Wert nach Impfung stieg.

2.3. Lebendgeborene Ferkel

Von 54 der 137 Bestände konnte die durchschnittliche Zahl der lebendgeborenen Ferkel pro Wurf ausgewertet werden. Im Mittel wurde ein signifikanter ($p < 0,001$) Anstieg des Wertes von dem Zeitraum vor Impfung zu dem Zeitraum nach der Grundimmunisierung erfasst (Tabelle 6). Von 13,24 ($\pm 1,12$) Ferkel pro Wurf vor Impfung stieg die Zahl der lebendgeborenen Ferkel auf 13,56 ($\pm 1,17$) Ferkel an.

Tabelle 6 - Vergleich der MW, Min, Max, Med und Quartile der Anzahl der lebendgeborenen Ferkel in 54 Beständen vor und nach Etablierung der Impfmaßnahme.

Vor Impfung				Nach Impfung				p
MW (SD)	Min	Max	Med (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	MW (SD)	Min	Max	Med (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	
13,24 (1,12)	10,5	15,7	13,2 (12,5; 13,6)	13,56 (1,17)	11,5	16,4	13,5 (12,8; 14,2)	0,001

In 70,4 % der Bestände ($n=38/54$) vergrößerte sich der Wert um im Mittel 0,6 ($\pm 0,5$) Ferkel während in 25,9 % der Bestände ($n=14/54$) die Zahl der lebendgeborenen Ferkel pro Wurf sich um im Mittel 0,42 ($\pm 0,2$) Ferkel verringerte. In 1,4 % der Bestände ($n=2/54$) änderte sich der Wert nicht (Abbildung 11).

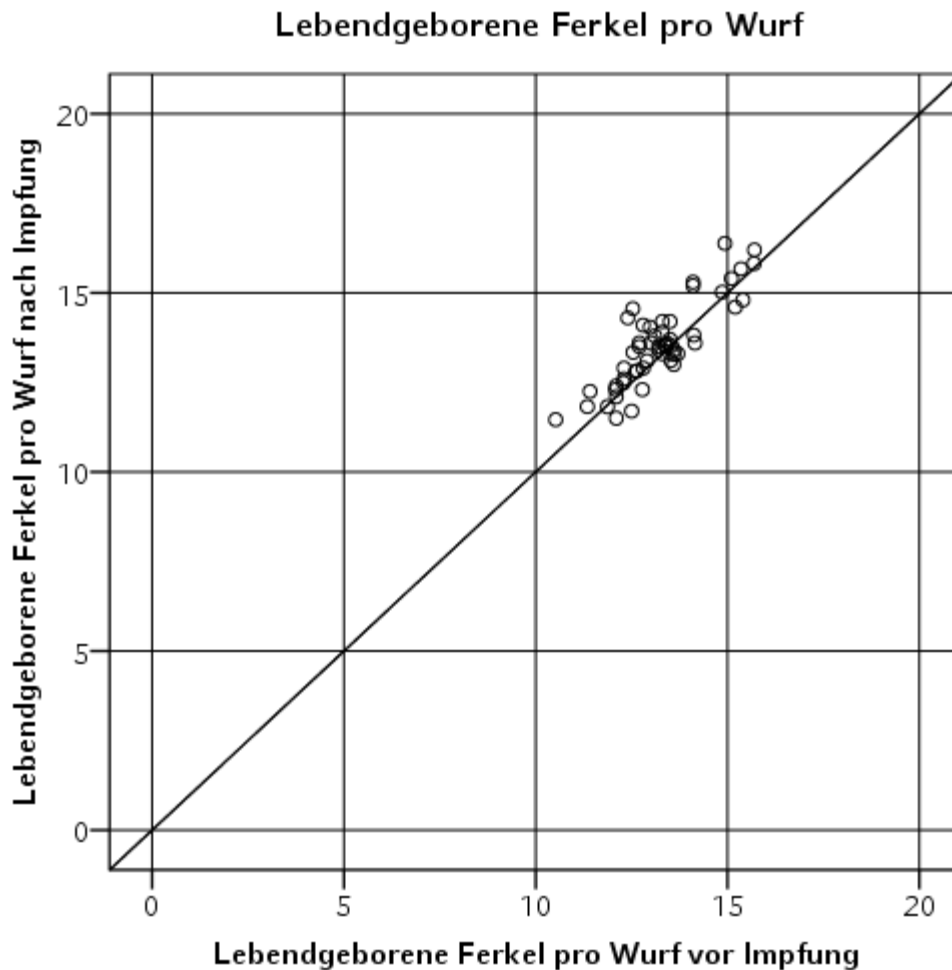


Abbildung 11 - Anzahl der lebendgeborenen Ferkel pro Wurf in den einzelnen Beständen vor und nach Etablierung der Impfung.

2.4. Totgeborene Ferkel

Der Anteil der totgeborenen Ferkel von den gesamtgeborenen Ferkeln konnte für 50 der 137 Bestände ausgewertet werden. Er stieg von 7,79 % ($\pm 3,75$) vor der Impfung auf 7,95 % ($\pm 3,44$) nach der Impfung nicht signifikant an (Tabelle 7).

Tabelle 7 - Vergleich der MW, Min, Max, Med und Quartile der totgeborenen Ferkel (%) pro Wurf in 50 Beständen vor und nach Etablierung der Impfmaßnahme.

Vor Impfung				Nach Impfung				p
MW (SD)	Min	Max	Med (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	MW (SD)	Min	Max	Med (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	
7,79 (3,75)	0,41	18,1	7,8 (5,3; 9,8)	7,95 (3,44)	0,4	19	8,2 (6,8; 9,9)	>0,05

In 40 % der Bestände (n=20/50) wurde ein Absinken des Anteils der totgeborenen Ferkel um im Mittel 1,45 % ($\pm 1,88$) erfasst (Abbildung 12). Ein Anstieg dieses Wertes um im Mittel 1,43 % ($\pm 0,81$) wurde in 52 % der Bestände (n=26/50) verzeichnet. In 2,8 % der Bestände (n=4/50) änderte sich der Wert nicht (Abbildung 12).

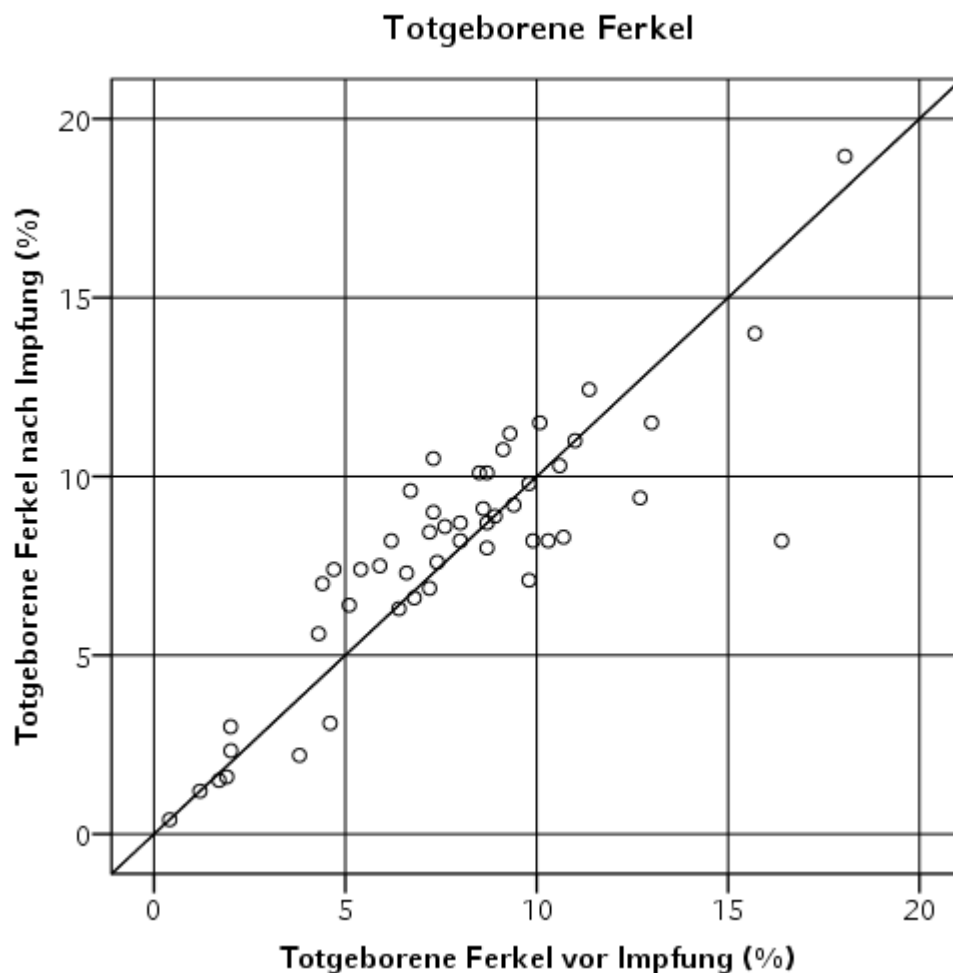


Abbildung 12 - Totgeborene Ferkel (%) in den einzelnen Beständen vor und nach Etablierung der Impfung.

2.5. Saugferkelverluste

Von 125 der 137 Bestände konnten valide Daten bezüglich der Saugferkelverluste erhoben werden. Der prozentuale Anteil der Saugferkelverluste sank im Mittel von 14,34 % ($\pm 3,5\%$) vor Beginn der Impfmaßnahme auf 13,8 % ($\pm 3,7$) nach der Impfung signifikant ($p=0,022$) ab (Tabelle 8).

Tabelle 8 - Vergleich der MW, Min, Max, Med und Quartile der Saugferkelverluste (%) in 127 Beständen vor und nach Etablierung der Impfmaßnahme.

Vor Impfung				Nach Impfung				p
MW (SD)	Min	Max	Med (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	MW (SD)	Min	Max	Med (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	
14,34 (3,5)	6,0	23,8	14,7 (12,5; 16)	13,8 (3,7)	4,7	23,3	14 (11,9; 16)	0,022

Eine Verringerung der Saugferkelverluste wurde in 49,6 % der Bestände ($n=62/125$) verzeichnet während in 34,4 % der Bestände ($n=43/125$) der Wert der Saugferkelverluste sich vergrößerte. In 16 % der Bestände ($n=20/125$) veränderte sich der Wert nicht (Abbildung 13).

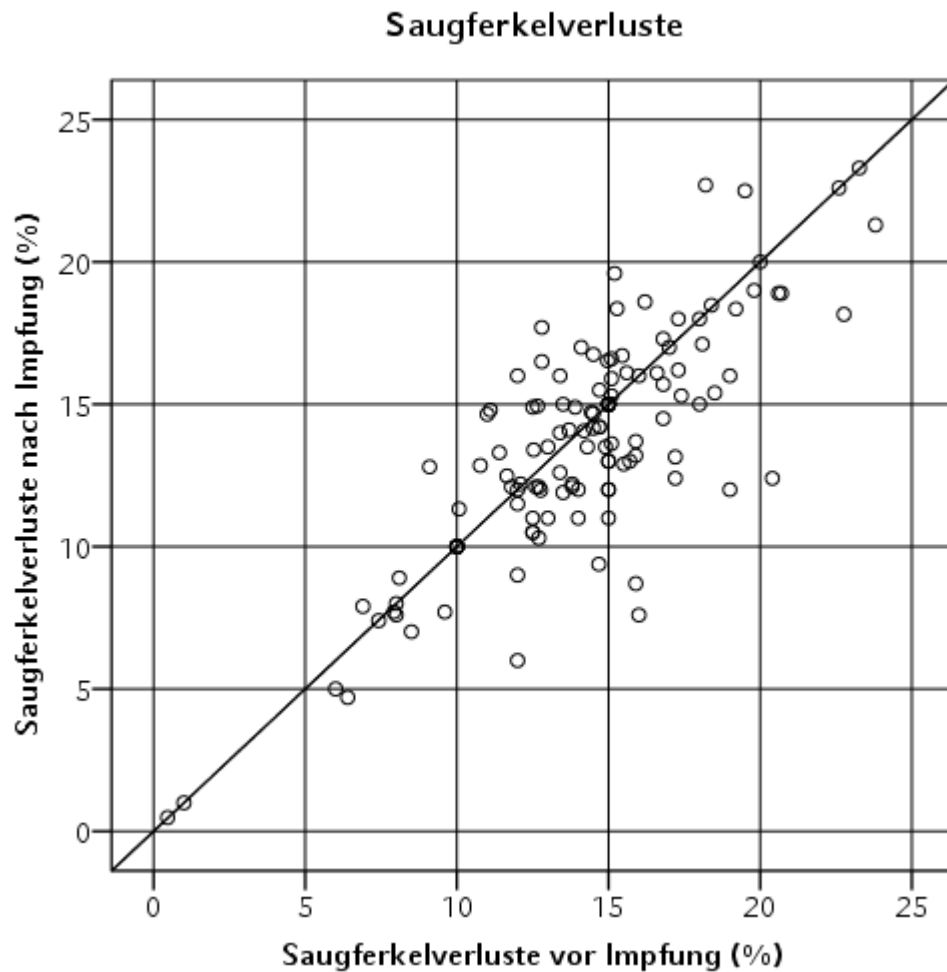


Abbildung 13 - Saugferkelverluste (%) in den einzelnen Beständen vor und nach Etablierung der Impfung.

Der Anteil der Saugferkelverluste sank in den Beständen in denen sich der Wert verringerte im Mittel um 2,29 % ($\pm 1,9$) (Abbildung 14). In den Beständen, in denen der Wert stieg vergrößerte er sich um 1,7 % ($\pm 1,4$).

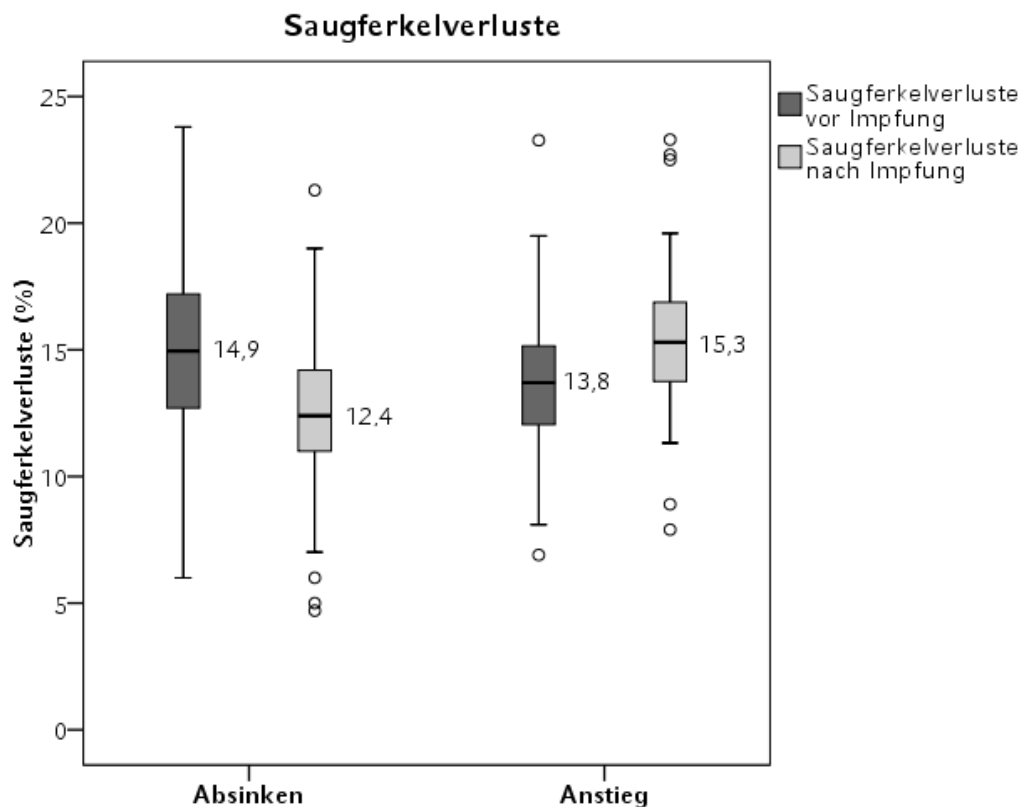


Abbildung 14 - Saugferkelverluste (%) vor und nach Etablierung der Impfung in Beständen, in denen der Wert nach Impfung abfiel im Vergleich zu den Beständen, in denen der Wert nach Impfung stieg.

2.6. Abgesetzte Ferkel pro Sau und Jahr

Von 105 der 137 Bestände konnten valide Daten bezüglich der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr erhoben werden. Die Anzahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr stieg im Mittel von 26,06 ($\pm 3,03$) abgesetzten Ferkeln vor Impfung um 1,2 Ferkel auf 27,39 ($\pm 3,15$) abgesetzte Ferkel pro Sau und Jahr nach Etablierung der Impfung signifikant ($p < 0,001$) an (Tabelle 9).

Tabelle 9 - Vergleich der MW, Min, Max, Med und Quartile der Anzahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr in 105 Beständen vor und nach Etablierung der Impfmaßnahme.

Vor Impfung				Nach Impfung				p
MW (SD)	Min	Max	Med (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	MW (SD)	Min	Max	Med (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	
26,06 (3,03)	16,9	32,2	26,2 (23,8; 28,5)	27,39 (3,15)	18,7	35	27,2 (25,5; 29,9)	<0,001

77,1 % der Bestände (81/105) verzeichneten einen Anstieg der Zahl ihrer abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr um im Mittel 1,98 Ferkel ($\pm 1,82$) während in 18,1 % der Bestände ($n=19/105$) der Wert im Mittel um 1,08 ($\pm 0,86$) Ferkel sank. In 4,8 % der Bestände ($n=5/105$) änderte der Wert sich nicht (Abbildung 15).

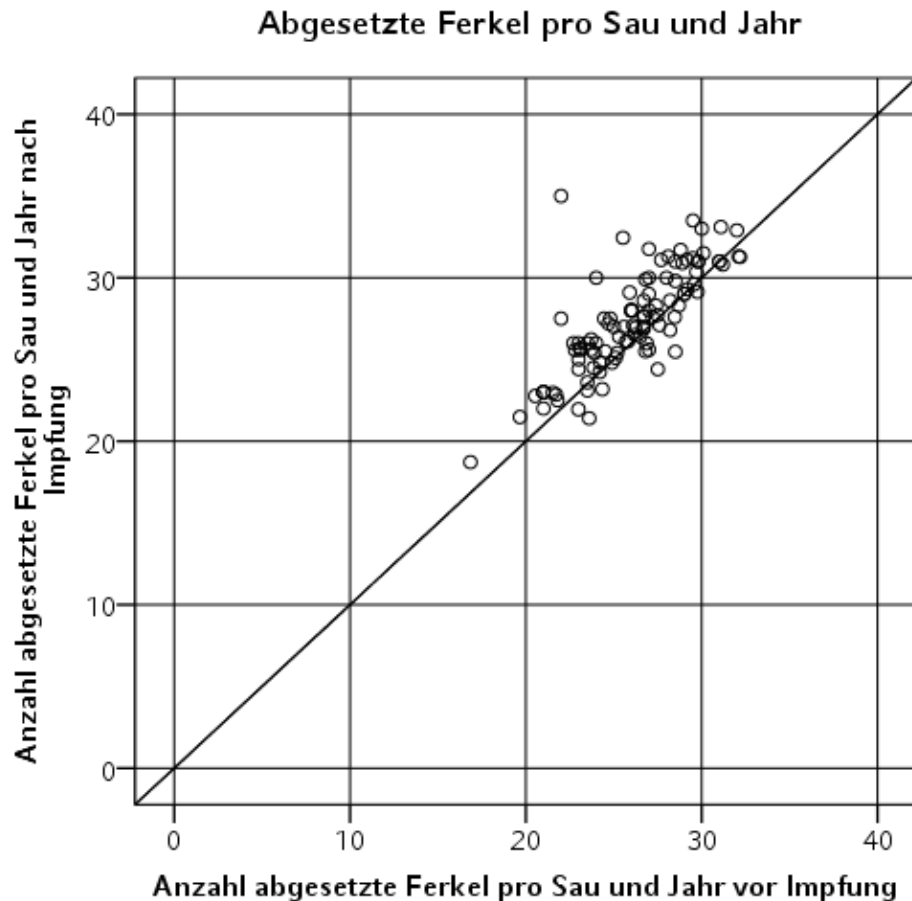


Abbildung 15 - Anzahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr in den einzelnen Beständen vor und nach Etablierung der Impfung.

V. DISKUSSION

In der vorliegenden Feldstudie wurden retrospektiv die Reproduktionskennzahlen von schweinehaltenden Beständen ausgewertet, die aufgrund der klinischen und labordiagnostischen Diagnose der Infektion durch pandemische Influenzaviren eine Impfmaßnahme gegen das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 etabliert hatten. Die Daten der Zeiträume vor und nach Etablierung der Impfung wurden verglichen.

Es wurden Bestände unterschiedlicher Betriebssysteme und -größen, verschiedener genetischer Herkunft und unterschiedlichem Hygienestatus untersucht. Zwar sind die Bestände aufgrund des dadurch unterschiedlichen Leistungsniveaus untereinander nicht direkt vergleichbar, die Veränderung innerhalb der Bestände jedoch schon. Die von WÄHNER et al. (2012) beschriebenen vier Faktoren, welche die Fortpflanzungsleistung von Sauen beeinflussen, sind das Produktionssystem in dem der Bestand arbeitet (Vermehrer, Ferkelerzeuger, Basiszucht), die genetische Prädisposition der Sauen, das Niveau des Herdenmanagements und nicht zuletzt der Tiergesundheitsstatus. Der Tiergesundheitsstatus wurde in der vorliegenden Untersuchung durch die Etablierung der Impfmaßnahme verändert, während die anderen Faktoren in den teilnehmenden Beständen sich nicht bzw. kaum veränderten. Bestände, die beispielsweise ein Depopulation / Repopulation durchgeführt oder unabhängig von der vorliegenden Untersuchung einen weiteren Erreger nachgewiesen hatten, wurden in der Untersuchung nicht berücksichtigt. Dennoch ist nicht ausgeschlossen, dass in einzelnen Beständen weitere Maßnahmen ergriffen wurden, um die Reproduktionsleistung zu optimieren.

1. Betriebseinschluss

In die vorliegende Auswertung wurden Bestände eingeschlossen, von denen ein Nachweis der Infektion durch pandemische Influenzaviren (H1pdmNx) vorlag. Da die Grundlage der vorliegenden Auswertung die

Feldstudie war, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens des Impfstoffes durchgeführt wurde, gründen die Einschlusskriterien auf dem durch den Impfstoffhersteller vorgegebenen Studiendesign der genannten Feldstudie. Dabei wurden sowohl Bestände mit einer Infektion durch H1pdmN1pdm als auch H1pdmN2 eingeschlossen. Des Weiteren konnte der labordiagnostische Befund ebenso serologisch wie mikrobiologisch erbracht werden.

Der direkte Erregernachweis gelingt nur wenige Tage nach Infektion. Diese überschneiden sich in den meisten Fällen mit dem Auftreten klinischer Anzeichen für eine Infektion mit IAV (BROOKES et al., 2010). Das klinische Erscheinungsbild der Infektion in Form von Reproduktionsstörungen tritt dagegen zeitversetzt zum Infektionsgeschehen auf. Bis zum Auftreten von Aborten können Tage verstreichen und bis umrauschende Sauen erkannt werden mehrere Wochen (LEMAN et al., 1974). Vergeht zu viel Zeit zwischen Verdachtsmoment und entsprechender Probennahme, so kann der molekularbiologische Nachweis der Viren erfolglos sein und es bietet sich die serologische Untersuchung an. Der serologische Nachweis von Antikörpern ist hingegen ab sieben Tage nach Infektion für mehrere Wochen lang möglich (KIM et al., 2006). Fast alle serologischen Nachweise für IAV der in der vorliegenden Auswertung eingeschlossenen Bestände wurden mittels Hämagglutinationshemmtest (HAH) erbracht, nur für einzelne Bestände liegen Befunde auf der Grundlage eines Neutralisationstestes (NT) vor. Sowohl im HAH als auch im NT sind Kreuzreaktionen zwischen den Antikörpern gegen pandemische IAV und dem Subtyp H1N1av bekannt (DÜRRWALD et al., 2010; KYRIAKIS et al., 2010), sodass diese mit Vorsicht hinsichtlich einer Infektion mit einem bestimmten Subtyp interpretiert werden müssen. Bei der Interpretation der Testergebnisse kommt zusätzlich erschwerend hinzu, dass Impfantikörper nicht von Antikörpern als Reaktion auf eine Infektion unterscheidbar sind (WOESTE & GROSSE BEILAGE, 2007), wobei diese Informationslücke durch die Anamnese, in der üblicherweise Impfprotokolle des Bestandes abgefragt werden, geschlossen wird. Eine Verwechslung mit Impfantikörpern gegen pandemische Influenzaviren

war ausgeschlossen, da der einzige auf dem europäischen Markt zugelassene Impfstoff der in der vorliegenden Untersuchung verwendete ist. Dieser Impfstoff wurde erst nach Abschluss der Untersuchung zugelassen (PAUL-EHRLICH-INSTITUT, 2017).

Für den Einschluss der Bestände war der Nachweis des pandemischen Hämagglutinins entscheidend, dieser H1pdm-Subtyp des Virus musste ursächlich für die Infektion sein. Seit dem ersten Auftreten des H1pdmN1pdm zeigt sich weltweit eine große Variabilität der nachgewiesenen Isolate. Eine erhöhte Reassortment-Rate ist häufigen reversen Zoonosen, Mensch-Schwein-Übertragungen, geschuldet (NELSON et al., 2015). Da die subtypspezifische Immunität gegenüber Infektionen nach Impfung vor allem über das Hämagglutinin vermittelt wird (KIM et al., 2006), war der Nachweis des H1pdm für den Einschluss der Bestände in die Untersuchung hinreichend. In Studien hat sich gezeigt, dass der im HAH gemessene Titer hämagglutinationshemmender Antikörper, die durch eine Impfung induziert wurden, positiv mit dem Schutz vor Erkrankung durch ein IAV korreliert (BIKOUR et al., 1996). Die geimpften Tiere zeigten in der Untersuchung von BIKOUR et al. (1996) nach Infektion keine klinischen Anzeichen einer Erkrankung, es war keine Virusausscheidung messbar und die Lungenläsionen waren deutlich reduziert. Dies bestätigt, dass vor allem Antikörper gegen das Hämagglutinin in der Lage sind, die Anhaftung des Virus an die Wirtszelle, und damit die Infektion derselben, zu verhindern. Des Weiteren beschreiben DÜRRWALD und SCHLEGEL (2013), dass in einer Infektionsstudie eine Kreuzprotektivität gegenüber dem H1pdmN2-Stamm gezeigt werden konnte. Tiere, die mit einem Impfstoff gegen das H1pdmN1pdm IAV geimpft wurden, hatten nach der Infektion mit einem H1pdmN2-Stamm sowohl signifikant geringere Lungenläsionen als auch reduzierte Viruslast in der Lunge im Vergleich zu der ungeimpften Kontrollgruppe (DÜRRWALD & SCHLEGEL, 2013).

Der Impfstoff, der in der vorliegenden Untersuchung in den Beständen eingesetzt wurde, ist für die aktive Immunisierung von Schweinen gegen die Erkrankung durch das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 zugelassen (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2017). Wie in dem Bericht des

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use beschrieben, wurde sowohl in Labor- als auch Feldstudien die Wirksamkeit der Vakzine gegen verschiedene Stämme des H1pdmN1pdm Subtyps nachgewiesen (COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, 2017). Nach Etablierung der Impfmaßnahme konnte eine Reduktion der Viruslast in der Lunge sowie eine reduzierte nasale Virusausscheidung gezeigt werden (COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, 2017). Des Weiteren entwickelten laut dem Bericht die geimpften Tiere weniger Dyspnoe und weniger ausgeprägte Anstiege der Körpertemperatur. Dies kann damit erklärt werden, dass eine Korrelation zwischen Viruslast in der Lunge und Ausprägungsgrad der Erkrankung besteht (VAN REETH et al., 2002).

Der Einstieg in die Impfmaßnahme fiel bei den an der Untersuchung teilnehmenden Beständen auf unterschiedliche Monate in einem Zeitraum von fünf Jahren. In Studien wird ein jahreszeitlicher Einfluss der Temperatur, Tageslichtdauer und -intensität sowie eingeschränkte Betreuung der Tiere durch saisonale Arbeitsspitzen in anderen Bereichen des landwirtschaftlichen Betriebes, auf die Fertilität beschrieben (AUVIGNE et al., 2010; SCHLEDERER et al., 2013; WEGNER et al., 2016). Dieser zeigt sich häufig in erhöhten Umrauschquoten (TAST et al., 2002). In der vorliegenden Untersuchung konnte ein saisonal bedingter Einfluss auf die diagnostizierten Fruchtbarkeitsstörungen im Zusammenhang mit den Iarordiagnostischen Nachweisen der Infektion durch pandemische IAV statistisch nicht nachgewiesen werden. In der Teilauswertung der Bestände in dem linearen gemischten Modell, von denen monatlich einzelne Werte der Umrauschquote vorlagen, konnte ebenso kein signifikanter Unterschied der Umrauschquote im Jahresverlauf nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte keine saisonal erhöhte Prävalenz der Infektionen, wie aus der Humanmedizin bekannt, festgestellt werden. Dies bestätigt die Ergebnisse vorheriger Studien (KYRIAKIS et al., 2011; HARDER et al., 2013).

2. Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild in den Beständen vor Etablierung der Impfmaßnahme wurde qualitativ mittels eines Fragebogens erfasst. Von 129 Beständen konnte das Auftreten von Husten, Dyspnoe, erhöhte Körpertemperatur, Anorexie, Apathie und/oder Reproduktionsstörungen ausgewertet werden.

2.1. Respiratorische und Allgemeinerkrankungen

In der vorliegenden Untersuchung traten in 62 % der untersuchten Bestände klinische Anzeichen für Atemwegserkrankungen wie Husten und/oder Dyspnoe auf. In 39,5 % der Bestände wurde Anorexie und in 14,7 % der Bestände Apathie beobachtet und 63,6 % der Bestände dokumentierten eine erhöhte Körpertemperatur.

Die Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen in zahlreichen Infektionsversuchen mit pandemischen Influenzaviren, in denen sowohl respiratorische Anzeichen wie Husten, erhöhte Atemfrequenz und Dyspnoe als auch erhöhte Körpertemperatur, Anorexie und Apathie beschrieben werden (LANGE et al., 2009; BROOKES et al., 2010; VINCENT et al., 2010b; MA et al., 2011). Das gleiche klinische Erscheinungsbild wird in Fallberichten dargestellt (HOWDEN et al., 2009; HOLYOAKE et al., 2011) sowie in der Studie von WILLIAMSON et al. (2012), wo die ersten 17 Einträge des H1pdmN1pdm in englische Bestände beschrieben werden.

2.2. Reproduktionsstörungen

Reproduktionsstörungen wurden in 79,8 % (n=103/129) der untersuchten Bestände, die Angaben zum klinischen Erscheinungsbild der Infektion vor Impfung machten, beobachtet. In Verbindung mit Infektionen durch IAV des Schweines werden Reproduktionsstörungen immer wieder erwähnt (RAMIREZ & LOCKE, 2012; JANKE, 2013). Die Ergebnisse von Feldstudien ließen keine Assoziation zwischen dem molekularbiologischen Nachweis der Virus-RNA bei Sauen und dem klinischen Erscheinungsbild der Reproduktionsstörungen erkennen, dennoch wird ein Zusammenhang nicht ausgeschlossen (HARDER et al., 2013; MEINERS et al., 2014). Auch in Fallberichten wird das Auftreten

von beispielsweise Aborten und totgeborenen Ferkel beschrieben. GOURREAU et al. (1985) fassten fünf Fallberichte von Influenzainfektionen in französischen Beständen zusammen, in denen jeweils bei einzelnen Sauen Aborte im letzten Trächtigkeitsdrittel und in zwei Beständen Totgeburten auftraten. In der vorliegenden Untersuchung wurde die Prävalenz klinischer Anzeichen innerhalb eines Bestandes nicht erfasst. Auffallend ist dagegen der hohe Anteil an Beständen, in denen Reproduktionsstörungen auftraten. GRØNTVEDT et al. (2011) beschreiben den Eintrag des H1pdmN1pdm in die zuvor IAV-naive Sauenpopulation Norwegens. Dabei wurden in 19 von 48 betroffenen Sauenherden klinische Krankheitsanzeichen beobachtet, wovon in 12 Beständen Reproduktionsstörungen auftraten. Das entspricht 25 % der Bestände mit Nachweis für H1pdmN1pdm (GRØNTVEDT et al., 2011). In dem beschriebenen Fall ist ein geringerer Anteil an erkrankten Beständen denkbar aufgrund des hohen Hygienestandards. Norwegische Bestände sind frei von verschiedenen Viruserkrankungen, die häufig synergistisch mit dem IAV zusammenwirken (LIUM et al., 2013).

Möglicherweise spielt in Bezug auf den hohen Anteil an Beständen mit Reproduktionsstörungen außerdem die Ausrichtung der vorliegenden Untersuchung eine Rolle, da im weiteren Verlauf des Fragebogens detailliert nach Veränderungen der Reproduktionsleistung gefragt wurde. Nicht in allen Beständen findet ein engmaschiges Monitoring der Reproduktionsleistung statt, zumal die Veränderungen erst Wochen bis Monate später auftreten. Wird das klinische Erscheinungsbild zum Zeitpunkt der akuten Infektion erhoben, so sind die Auswirkungen auf die Reproduktionsleistung häufig noch nicht sichtbar. Dies wird in der Studie von MEINERS et al. (2014) ersichtlich: Sie weisen einen Zusammenhang zwischen Zeitpunkt der Probennahme und Auftreten der klinischen Anzeichen nach. Dabei korreliert der Nachweis einer IAV-Infektion positiv mit einer höchstens bis zu drei Wochen vorausgegangenen „Influenza-ähnlichen Erkrankung“ während die zum gleichen Zeitpunkt der Probennahme stattfindende Geburt totgeborener oder lebensschwacher Ferkel negativ mit der Detektion des Virus korreliert

(MEINERS et al., 2014). In der vorliegenden Untersuchung wurde der Fragebogen retrospektiv, das heißt sechs Monate nach Implementierung der Impfmaßnahme, beantwortet. Des Weiteren wurden die Kennzahlen, die das Leistungsniveau der Herde zusammenfassen, über einen Zeitraum von 13 Monaten abgefragt. Der Zeitpunkt der Datenerhebung sowie der Bezug auf einen längeren Zeitraum könnten als Erklärung für die höhere Prävalenz von Reproduktionsstörungen in Zusammenhang mit IAV-Infektionen im Vergleich zu dem in der Literatur beschriebenen klinischen Erscheinungsbild dienen.

Infektiöse Erreger, die Reproduktionsstörungen verursachen, werden basierend auf der Art der Läsionen die sie verursachen in zwei Kategorien unterteilt: Erreger, welche die Sau und den Fetus indirekt durch systemische Konsequenzen der Infektion beeinträchtigen und Erreger, die direkt den Fetus oder die Plazenta schädigen (CHRISTIANSON, 1992). In der Regel werden IAV der ersten Kategorie zugeordnet, unter anderem neben *Suides Herpesvirus-1*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, und *Salmonella choleraesuis* (CHRISTIANSON, 1992). Dabei werden die den Reproduktionstrakt betreffenden klinischen Anzeichen überwiegend auf das Fieber zurückgeführt (VANNIER, 1999; YOON et al., 2008). Dass IAV häufig Fieber auslösen wird in Challenge-Studien und Fallberichten bestätigt (HAESEBROUCK & PENSART, 1986; HOWDEN et al., 2009; LANGE et al., 2009; BROOKES et al., 2010). Durch die Infektion mit dem Virus steigt die Expression proinflammatorischer Gene (MA et al., 2011). Als exogene Pyrogene induzieren IAV in Granulozyten und Makrophagen die Freisetzung von Zytokinen, die im Rahmen der Immunreaktion wiederum im Hypothalamus dazu führen, dass Fieber ausgelöst wird (VAN REETH et al., 2002; ACKERMANN, 2009). Durch die Hyperthermie werden die Feten geschädigt, wie sowohl in-vitro und in-vivo Studien bei Ratten (CUFF et al., 1993; KIMMEL et al., 1993) als auch retrospektive Prävalenzstudien in der Humanmedizin zeigen (NISWANDER & GORDON, 1972; MORETTI et al., 2005). Des Weiteren wurde in experimentellen Studien mit Mäusen gezeigt, dass IAV-Infektionen die empfindliche Balance des maternalen Immunsystems, das auf der einen

Seite den semiallogenen Embryo/Fetus tolerieren und auf der anderen Seite denselben vor mikrobiellen Bedrohungen schützen muss, und den Trächtigkeitserhaltenden Hormonhaushalt stören (LITTAUER et al., 2017). Allerdings gilt es, die genannten Studien vorsichtig zu interpretieren vor dem Hintergrund, dass sowohl Nager, in denen häufig die Experimente stattfinden, als auch Menschen histologisch eine andere Plazenta besitzen als Schweine (PRABHUDAS et al., 2015; RÜSSE, 2015). Dennoch resultiert auch beim Schwein die hormonelle Kaskade, induziert durch die proinflammatorischen Zytokine, unter anderem in der vermehrten Sekretion von Prostaglandin. Über bisher nicht genau geklärte Mechanismen kommt es zur Reduktion der Progesteronsynthese im Corpus Luteum und der Luteolyse desselben, woraufhin es zum Abbruch der Trächtigkeit kommt (CHASE & LUNNEY, 2012; MÖSTL, 2015; RÜSSE, 2015).

In der vorliegenden Untersuchung wurde für 63,1 % (n=65/103) der Bestände mit Reproduktionsstörungen angegeben, dass gleichzeitig eine erhöhte Körpertemperatur bei den Sauen vorlag. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass laut Vorbericht in den übrigen 38 Beständen kein Fieber detektiert wurde. Wird davon ausgegangen, dass die Pathogenese der Influenza-bedingten Fertilitätsstörungen von dem Fieber bestimmt wird, gibt es zwei mögliche Erklärungen. Zum einen ist denkbar, dass zwar Fieber auftrat, jedoch durch den Landwirt oder Tierarzt nicht erfasst wurde. Die physiologische Körpertemperatur der Sau schwankt zwischen 38,2 °C und 39,4 °C (GROSSE BEILAGE, 2013). Der Verlauf des Fiebers stellt sich als transient dar und ist in der Regel auf einen Tag begrenzt (KWIT et al., 2015). Zudem gehört Fieber messen nicht in jedem Bestand zur Routine. Zusätzlich muss bedacht werden, dass sich das den Reproduktionstrakt betreffende klinische Erscheinungsbild zeitversetzt zum Infektionszeitpunkt zeigt (LEMAN et al., 1974). Dies führt dazu, dass zu dem Zeitpunkt, wenn beispielsweise Umrauscher festgestellt werden, keine erhöhte Körpertemperatur mehr messbar ist. Zum anderen muss in Betracht gezogen werden, dass die angegebenen Reproduktionsstörungen andere Ursachen hatten. Allerdings gaben zwölf dieser 38 Bestände, in denen vorberichtlich kein Fieber auftrat, an,

weitere klinische Anzeichen wie Husten, Dyspnoe, Apathie und Anorexie beobachtet zu haben, die wiederum in das Bild einer Infektion durch Influenzaviren passen. Abschließend kann nicht festgestellt werden, welche dieser Erklärungen die wahrscheinlichste ist, letztlich ist darauf hinzuweisen, dass es sich um einen mittels Fragebogen erhobenen Vorbericht handelt, der selbstständig von dem bestandsbetreuenden Tierarzt oder Betriebsleiter ausgefüllt wurde. Somit sollten diese Ergebnisse, wie bereits beschrieben, mit Vorsicht interpretiert werden. Eine zweite Vermutung für die Ursache der negativen Auswirkungen auf die Trächtigkeit ist, neben dem Fieber, die intrauterine Übertragung des Virus auf den Embryo. In wenigen Challenge-Studien wird dieser Frage nachgegangen. WALLACE und ELM (1979) infizieren drei in unterschiedlichen Stadien trächtige Sauen intranasal und untersuchen je zwei Ferkel der Sauen vor Kolostrumaufnahme pathologisch und labordiagnostisch. Bei vier der Ferkel können im Neutralisationstest aus präkolostral gewonnenem Serum Antikörper detektiert werden und aus einem totgeborenen Ferkel kann Virus aus der Trachea isoliert werden (WALLACE & ELM, 1979). Da über die Plazenta des Schweines intrauterin keine maternalen Antikörper auf den Fetus übertragen werden können (ŠTERZL et al., 1966), müssen die untersuchten Ferkel die gemessenen Antikörper selber gebildet haben, wofür eine Infektion der Ferkel Voraussetzung gewesen sein muss. Dies spricht für eine diaplazentare Übertragung des Virus, allerdings muss bei der Bewertung der Ergebnisse bedacht werden, dass laut WALLACE und ELM (1979) eine postpartale Virusübertragung von der Sau auf das Ferkel zwar unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen ist. In den fünf von GOURREAU et al. (1985) zusammengefassten Fallberichten wird von natürlichen IAV-Infektionen in naiven Sauenbeständen berichtet, in denen es im letzten Trächtigkeitsdrittel zu Aborten und bei einzelnen Sauen zu Totgeburten kommt. In allen Fällen können IAV aus den Mandeln und/oder Lungen der abortierten oder totgeborenen Ferkel isoliert werden (GOURREAU et al., 1985). Da in diesen Fällen nichts über die Probennahme und die labordiagnostischen Methoden bekannt ist, kann hier nicht mit Sicherheit festgestellt werden, dass es sich um diaplazentrare Übertragungen des Virus auf die Ferkel handelt. Auch in

der Humanmedizin wird eine diaplazentare Übertragung diskutiert (IRVING et al., 2000; DULYACHAI et al., 2010; ÇETINKAYA et al., 2011; KANMAZ et al., 2012), jedoch ist die Vergleichbarkeit mit dem Schwein wie bereits beschrieben aufgrund des unterschiedlichen Aufbaus der Plazenta eingeschränkt (RÜSSE, 2015). Die Möglichkeit einer diaplazentaren Übertragung kann nicht ausgeschlossen werden, mit großer Wahrscheinlichkeit ist es aber keine regelmäßig auftretende pathogenetische Entwicklung.

3. Reproduktionsparameter

3.1. Einflussfaktoren

Die Reproduktion wird durch unzählige Faktoren beeinflusst, neben infektiösen Ursachen sind bestandsspezifische Faktoren wie die Fütterung, die Haltung, das Management der Tiere im Stall und bei der Belegung, sowie die Genetik der eingesetzten Sauen und Eber von Bedeutung (KIRKWOOD et al., 2012; WÄHNER et al., 2012). Da in der vorliegenden Auswertung jeweils die Daten eines Bestandes vor und nach Impfung verglichen wird, bleibt ein Großteil der Faktoren unverändert. Gleichwohl kann nicht ausgeschlossen werden, dass in den teilnehmenden Beständen der vorliegenden Untersuchung Modifikationen weiterer Faktoren neben der Etablierung der Impfmaßnahme zu den erfassten Veränderungen beitrugen. Eine Erregerbeteiligung pandemischer Influenza A Viren an dem klinischen Geschehen wurde mittels der erhobenen klinischen Anzeichen und des labordiagnostischen Befundes hinreichend dargestellt. Ein Einfluss auf die Veränderung der Leistungskennzahlen nach Einsatz der Vakzine, deren Wirksamkeit gegen die Erkrankung durch pandemische Influenzaviren belegt ist (COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, 2017), kann folglich angenommen werden.

3.2. Kennzahlen

Um die Veränderungen der Reproduktionsleistung nach Etablierung der Impfmaßnahme beurteilen zu können, wurden die Reproduktionskennzahlen der Bestände ausgewertet. Mittels dieser ist es Landwirten möglich, einen Überblick über die Leistungen ihrer Herden

zu behalten. Das Leistungsniveau der Sauenherde wird auf Einzeltierebene erfasst und als Herdenleistung wiedergegeben (WÄHNER et al., 2012). Die Kennzahlen dienen der Kontrolle über die Entwicklung eines Bestandes, sodass Veränderungen, die hinweisend für vorliegende Fruchtbarkeitsstörungen, infektiösem oder nicht-infektiösem Ursprungs, sein können, frühzeitig erkannt werden (GRIESSLER et al., 2008; SCHULTE-WÜLWER, 2010). Dabei dienen sowohl überregionale als auch bestandseigene Durchschnittswerte als Orientierung (RAMIREZ & LOCKE, 2012). Die Dokumentation der gesetzlich vorgeschriebenen Daten wie Umrauschen, Aborte, Wurfgröße, lebendgeborene Ferkel pro Wurf und aufgezogene Ferkel pro Wurf bis zum Absetzen erfolgt durch den Landwirt per Hand mit Hilfe von Sauenkarten oder elektronisch in Form von Sauenplanern (VENNEFROHNE, 2000). Entscheidend für die Aussagekraft der Kennzahlen ist die standardisierte Erhebung und Sorgfalt, mit der Sauenkarten oder Sauenplaner geführt werden. Es muss beispielsweise beachtet werden, dass Abgänge zeitnah auch als solche im System gekennzeichnet werden oder jedes totgeborene und erdrückte Ferkel erfasst wird. Auch hier gilt es bei allen Einschränkungen, die einzelne Bestände betreffen, zu bedenken, dass die Veränderung innerhalb eines Bestandes ausgewertet wurde und die Bestände untereinander nur bezüglich der Entwicklung ihrer Reproduktionsleistung in dem beschriebenen Zeitraum verglichen wurden. Die Grenzen der alleinigen Auswertung der Kennzahlen liegen in den beschriebenen möglichen Unregelmäßigkeiten und müssen bei der Bewertung bedacht werden.

Die untersuchten Kennzahlen bedingen sich zum Teil gegenseitig. Die Anzahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr ist abhängig von den weiteren untersuchten Kennzahlen und fasst die Fruchtbarkeitsleistung aller Sauen des Bestandes zusammen (POLSON et al., 1993; RAMIREZ & LOCKE, 2012). In der vorliegenden Untersuchung kann der Zusammenhang zwischen den Kennzahlen nicht dargestellt werden, da die Anzahl der Bestände, von denen Werte zu den einzelnen Kennzahlen vorliegen, variiert. Die Infektion mit dem pandemischen Influenzavirus wirkt sich unterschiedlich auf die einzelnen Kennzahlen aus, auf die

zusätzlich weitere Faktoren Einfluss nehmen.

3.3. Umrauschquote

Die Umrauschquote ist als jede Wiederkehr der Brunst belegter oder besamter Sauen vor Ablauf von 115 Tagen definiert (PLONAIT, 2004). Pathophysiologisch stellt Umrauschen die Konsequenz fehlender Befruchtung der Eizellen oder des Abbruchs der Trächtigkeit und die darauf folgende Resorption der Embryonen dar (SCHNURRBUSCH, 2006). Ab dem 35. Tag nach Befruchtung können die Feten aufgrund des bereits angelegten knöchernen Skeletts nicht mehr resorbiert werden, und abgebrochene Trächtigkeiten werden als Frühabort bezeichnet (ALMOND et al., 2006). Somit werden bei der Beurteilung der Veränderung der Umrauschquote Sauen erfasst, die im ersten Trächtigkeitsdrittel das klinische Erscheinungsbild zeigen.

Die Umrauschquote, ab der von einer pathologischen Reproduktionsstörung auf Bestandesebene gesprochen wird, schwankt je nach Autor zwischen 12 % und 15 % (WÄHNER et al., 2012; GROSSE BEILAGE, 2013). Die Höhe der Umrauschquote in den untersuchten Beständen lag vor Etablierung der Impfmaßnahme bei einem Median von 12 %. Dabei variierten die Werte zwischen 3,8 % in dem Bestand mit der geringsten Umrauschquote und 40 % in dem Bestand mit der höchsten Umrauschquote. Da dies jeweils den Durchschnittswert von sechs Monaten und somit nicht nur eine Momentaufnahme darstellt, ist daran die große Bandbreite des Leistungsniveaus der Bestände erkennbar. Die Ursachen für eine erhöhte Umrauschquote schließen neben infektiösen Erregern eine Vielzahl nicht-infektiöser Faktoren ein, darunter Haltungsprobleme, inadäquate Fütterung oder Managementfehler (BARNETT & HEMSWORTH, 1991; HAZELEGER et al., 2005; KIRKWOOD et al., 2012). Dabei spielt Stress der Tiere, neben Toxinen aus dem Futter oder suboptimale Besamung als Beispiel für Managementfehler, eine zentrale Rolle. HEMSWORTH et al. (1986) konnten zeigen, dass inadäquates Handling der Sauen sich nachteilig auf die Reproduktion auswirkt. Dies wurde anhand der Kortikosteroidkonzentration im Serum der Sauen deutlich (HEMSWORTH et al., 1986). Zahlreiche infektiöse Erreger können neben den IAV zu

höheren Umrauschquoten führen. Der Großteil der Erreger infiziert die Feten direkt und führt dadurch zu Umrauschen, wie beispielsweise PRRSV (ALEXOPOULOS et al., 2005) oder PCV2 (MATEUSEN et al., 2007). Neben IAV kann jede Erkrankung, die Fieber auslöst, eine erhöhte Umrauschquote nach sich ziehen (STRAW et al., 2006).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Koinfektionen eine signifikant ausgeprägtere angeborene sowie erworbene humorale Immunantwort induzieren, als die alleinige Infektion mit Influenzaviren (POMORSKA-MOL et al., 2017). Dies konnte in Form von höheren Zytokin- und Akute Phase Protein-Konzentrationen sowie höherer hämagglutinationshemmender Antikörper-Titer im Blut von Tieren gemessen werden, die sowohl mit H1N1 IAV als auch *Haemophilus parasuis* infiziert worden waren (POMORSKA-MOL et al., 2017). In Beständen mit einer generell geringeren Reproduktionsleistung spielen möglicherweise weitere Pathogene und nicht-infektiöse Faktoren eine Rolle, welche die Immunantwort auf die Infektion durch IAV verstärken und dadurch zu deutlicheren klinischen Anzeichen führen. Darüber hinaus kann dies eine Erklärung dafür sein, dass sich in Infektionsstudien die den Reproduktionstrakt betreffende Klinik nicht reproduzieren lässt. Dazu zählen beispielsweise zwei Infektionsstudien, in denen Sauen in unterschiedlichen Trächtigkeitsstadien mit verschiedenen Influenza-Stämmen infiziert wurden (KWIT et al., 2014, 2015). Die Tiere einer der Studien kamen von einer Farm mit hohem Gesundheitsstatus (KWIT et al., 2015), von der zweiten Studie ist nichts über die Herkunft bekannt (KWIT et al., 2014). Darüber hinaus wurde sichergestellt, dass die Tiere seronegativ waren für weitere Erreger, die sich negativ auf die Reproduktionsleistung auswirken könnten (KWIT et al., 2014, 2015). Das Studienprotokoll sowie das Handling der Tiere wurden gemäß dem Protokoll der lokalen Ethikkommission durchgeführt (KWIT et al., 2014, 2015). Dieses stellt sicher, dass Haltungsbedingungen, Fütterung und Umgang möglichst optimal für die Versuchstiere sind. Gleichzeitig entsprechen diese Voraussetzungen nicht den regelmäßigen Bedingungen einer natürlichen Infektion in konventionell gehaltenen Sauenherden. Die infizierten Sauen zeigten keine (KWIT et al., 2014) bis

schwache klinische Anzeichen der Infektion in Form einer kurzzeitigen Erhöhung der Körpertemperatur und reduzierter Aktivität (KWIT et al., 2015). Im Gegensatz dazu wurde in der Studie eines Influenzaausbruches in einem Bestand unter natürlichen Bedingungen von einem schweren klinischen Erscheinungsbild berichtet (MADEC et al., 1989). Es traten hohes Fieber, Anorexie und Husten auf. Darüber hinaus wurden Umrauscher und Aborte beobachtet (MADEC et al., 1989).

In der vorliegenden Untersuchung zeigt die Kategorisierung der Bestände, dass das Leistungsniveau und der Schweregrad der klinischen Erscheinungen einer Infektion durch ein pandemisches Influenzavirus in Zusammenhang stehen können. Die Einteilung der Bestände anhand der Höhe der Umrauschquote vor Impfung in drei Kategorien und der Vergleich der mittleren Verbesserung in den Beständen ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Kategorien: Bestände, die vor Impfung eine hohe Umrauschquote vorwiesen, konnten diese durch die Impfung deutlicher verbessern als solche, deren Umrauschquote bereits geringer war. Die Infektion mag somit in Sauenherden, die durch weitere suboptimale Faktoren beeinträchtigt waren, ein ausgeprägteres klinisches Erscheinungsbild hervorgerufen haben. Studien zeigen, dass beispielsweise schlechte Hygienebedingungen das Immunsystem aktivieren, wodurch höhere Plasmakonzentrationen von immunologisch wirksamen Stoffen, beispielsweise Haptoglobin, einem Protein der unspezifischen Immunreaktion, gemessen werden (LE FLOC'H et al., 2006; PASTORELLI et al., 2012). Ein additiver Effekt durch nicht-infektiöse Faktoren ist also ebenso wie bei Koinfektionen möglich und kann zu einer schwereren klinischen Ausprägung der Erkrankung führen. Gleichzeitig ist offensichtlich, dass diese Faktoren nicht alle innerhalb kürzester Zeit in den Beständen verändert werden können, sodass die absolute Divergenz der Werte zwischen den Beständen, wie bereits beschrieben, keinen Einfluss auf die Bewertung der Veränderung vor und nach Impfung hat. Diese Erklärung, sowie die große Zahl der in die Studie eingeschlossenen Bestände, erlaubt dennoch die Beurteilung der deutlichen Tendenz des Einflusses der Impfung auf das klinische Erscheinungsbild vor dem Hintergrund der zahlreichen möglichen

infektiösen und nicht-infektiösen Faktoren.

Nach Einsatz der Impfung sank die mittlere Umrauschquote aller untersuchter Bestände ($n=131$) signifikant ($p<0,001$) von 12 % auf 9,9 %. Um dieses Ergebnis zu verifizieren, wurde das lineare gemischte Modell berechnet. Von 16 Beständen lagen Sauenplanerdaten in monatlich einzeln aufgeschlüsselter Form vor. Dadurch konnte überprüft werden, dass sich der einzelne Monat, als Ausdruck der jahreszeitlichen Schwankung, nicht auf die Veränderung der Umrauschquote auswirkte. Des Weiteren wurde ein signifikanter Effekt auf die Umrauschquote durch den Einsatz der Impfung bestätigt. Zusätzlich verringerte sich die Streuung der Werte, der kleinste Wert betrug 2,3 % und das Maximum 25,4 %, im Vergleich zu dem Minimum von 3,8 % und Maximum von 40 % vor Impfung. Die Reduktion der Viruslast und Virusausscheidung durch die Impfung gegen das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 resultiert nach VAN REETH et al. (2002) aufgrund der bekannten Korrelation in einer geringeren Zytokinausschüttung. Dadurch ist die beschriebene hormonelle Kaskade, bei der erhöhtes Prostaglandin zu der reduzierten Progesteronausschüttung führt, welche in dem Abbruch der Trächtigkeit resultiert, unterbrochen (DIEHL & DAY, 1974). Somit kann geschlussfolgert werden, dass in den untersuchten Beständen im Mittel eine Reduktion der Umrauschquote in dem Zeitraum nach der Impfung stattgefunden hat, die auf einen vorherigen negativen Einfluss der Infektion schließen lassen kann.

3.4. Abortrate

Die Abortrate ist der Anteil der Aborte an der Gesamtzahl aller geborenen Würfe pro Bestand. Dabei wird jede Geburt von Feten vor dem 110. Trächtigkeitstag als Abort gezählt (SCHNURRBUSCH, 2006). Nach Trächtigkeitsabbrüchen bis zum 35. Trächtigkeitstag werden die Feten resorbiert und die Sau rauscht um, spätere Trächtigkeitsabbrüche resultieren in einem Abort (ALMOND et al., 2006). Somit ist entscheidend für das klinische Erscheinungsbild eines Abortes im Gegensatz zum Umrauschen, zu welchem Zeitpunkt der Trächtigkeit eine Sau mit Influenzaviren infiziert wird. Die Pathogenese des durch Influenzaviren induzierten Abortes gleicht der des Umrauschens: Das vom Corpus

luteum sezernierte Progesteron, welches unter physiologischen Bedingungen für den Erhalt der Trächtigkeit sorgt, fällt durch die Luteolyse aufgrund der erhöhten Prostaglandinsekretion nach Virusinfektion ab, wodurch der Geburtsvorgang einsetzt (DIEHL & DAY, 1974).

In der vorliegenden Untersuchung ist der Anteil der Bestände, die eine Reduktion der Abortrate nach der Etablierung der Impfung beobachten, geringer, als derjenige der Bestände, deren Umrauschquote nach Impfung vermindert war. Im Vergleich zu 74,8 % der Bestände, deren Umrauschquote sank, wurde in 57 % der untersuchten Bestände eine verringerte Abortrate für die Zeiträume nach Impfung ermittelt. Erklärbar ist dies durch den Anteil an Sauen, die aufgrund pathologischer Faktoren umrauschen, die vor Implantation des Fetus im Uterus auf die Sau wirken. Dadurch ergibt sich zum einen ein größerer Anteil an potentiell betroffenen Sauen innerhalb des Bestandes: zusätzlich zu den trächtigen auch die zur Belegung aufgestellten Sauen einschließlich der Jungsauen. Zum anderen können vielfältige zusätzliche Ursachen den physiologischen Ablauf bis zur Implantation des Fetus stören. Sie können bei der Sau, beispielsweise im Zusammenhang mit hormonellen Imbalancen (PELTONIEMI et al., 1995; PELTONIEMI et al., 2016), beim Eber (MCNITT & FIRST, 1970) oder bei der Fütterung liegen (EDWARDS et al., 1987). Durch nicht-infektiöse Faktoren ist, wie bereits beschrieben, ein additiver Effekt auf die Pathogenese der Reproduktionsstörungen im Zusammenhang mit IAV denkbar, wodurch sich ein höheres Risiko für eine Umrauschquote über dem durchschnittlichen Leistungsniveau des jeweiligen Bestandes ergibt. Im Vergleich dazu führt nur ein maternal oder fetal induzierter Trächtigkeitsabbruch zum Abort (KIRKWOOD et al., 2012). Dies kann auf infektiöse Erreger zurückzuführen sein. So fanden SALOGNI et al. (2016) in ihrer Untersuchung von Abortmaterial mit einer Prävalenz von 58,8 % infektiöse Erreger. Die Prävalenz, mit der in der beschriebenen Studie infektiöse Erreger isoliert wurden, ist nicht direkt übertragbar auf Abortursachen im Feld, da es sich um Untersuchungen von Abortmaterial handelte, das zur Diagnostik an ein Labor gesandt wurde und dadurch einer Vorauswahl unterlag (SALOGNI et al., 2016).

Dennoch wird die Bedeutung der Vielzahl infektiöser Erreger in der Diagnostik deutlich. Unter diesen, die fetoplazentare Einheit schädigenden, Erregern waren PRRSV, PCV2, Porzines Parvovirus, Suides Herpesvirus Typ 1 sowie *Escherichia coli*, *Streptococcus* sp. und *Staphylococcus* sp. (SALOGNI et al., 2016). Darüber hinaus sind Erreger der Familie der Chlamydiaceae, die das Chorion als äußerste Fruchthülle und daraufhin den Fetus infizieren (VAZQUEZ-CISNEROS et al., 1994; THOMA et al., 1997), und *Leptospira* sp. (MORI et al., 2017) differentialdiagnostisch wichtige Aborterreger. Neben Influenzaviren können auch *Erysipelothrix rhusiopathiae* (PESCADOR et al., 2007), Salmonellen (CARLSON et al., 2012) oder Herpesviren (KLUGE & MARE, 1974) Aborte durch die fieberhafte Allgemeinerkrankung der Sau auslösen.

Eine Beteiligung der genannten Erreger an dem in der vorliegenden Untersuchung beschriebenen klinischen Geschehen kann nicht ausgeschlossen werden. Jedoch wurden, wie bereits beschrieben, Bestände eingeschlossen, in denen pandemische Influenzaviren labordiagnostisch nachgewiesen werden konnten und die Beteiligung weiterer Erreger durch individuelle Anamnese als unwahrscheinlicher eingestuft wurde. Beispielsweise werden die Sauen in 87,9 % der Bestände gegen Parvovirose und Rotlauf und in 81,6 % der Bestände gegen PRRSV geimpft, seit 2003 ist Deutschland frei von Suides Herpesvirus Typ 1 - Infektionen beim Hausschwein (FRIEDRICH-LOEFFLER-INSTITUT (FLI), 2017) und abortive bakterielle Infektionen stellen häufig Einzelfälle dar (KIRKWOOD et al., 2012).

In der Literatur wird die Influenzavirusinfektionen häufig bei den Differentialdiagnosen, die durch die Erkrankung der Sau Aborte auslösen können, erwähnt (CLARK, 1996; VANNIER, 1999; YOON et al., 2008). Des Weiteren sind zahlreiche Fallberichte über Aborte in Verbindung mit Erkrankungen durch IAV bekannt (MUELLER et al., 1981; GOURREAU et al., 1985; MADEC et al., 1989; KARASIN et al., 2000a; GRØNTVEDT et al., 2011). Auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung können auf einen Zusammenhang schließen lassen. Es wurde für 93 Bestände eine Abortrate erfasst, die nach Einsatz der Impfung im Mittel signifikant

sank. In 57 % der 93 Bestände konnte eine Reduktion der Aborte um im Mittel 1,8 Prozentpunkte erreicht werden. Eine mögliche Erklärung ist die verminderte Immunreaktion aufgrund reduzierter Viruslast nach Impfung, die möglicherweise eine verringerte Prostaglandinausschüttung nach sich zieht (COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, 2017). In 43 % der Bestände veränderte sich die Abortrate nicht oder stieg im Vergleich zu dem Zeitraum vor Impfung an. Der Anstieg in den 21,5 % der 93 untersuchten Bestände lag im Mittel bei 0,8 Prozentpunkten. Die genauere Auswertung zeigt deutlich, dass die Abortrate in diesen Beständen bereits in dem Zeitraum vor Impfung gering war und deutet möglicherweise auf einen hohen Gesundheitsstatus der jeweiligen Sauenherden hin. So ist denkbar, dass in diesem, wesentlich geringeren, Anteil der Bestände sich das klinische Erscheinungsbild der pandemischen IAV-Infektion nicht in Aborten zeigte. Der geringe Anstieg ist möglicherweise Ausdruck üblicher Schwankungen des Wertes, die auf einzelne Sauen zurückzuführen sein können. Ursächlich für ein solches Abortgeschehen einzelner Sauen können beispielsweise Traumata durch Randordnungskämpfe sein (STRAW et al., 2006).

3.5. Lebendgeborene Ferkel

Die durchschnittliche Anzahl der lebendgeborenen Ferkel wurde pro Wurf ausgewertet und wird von der Anzahl gesamtgeborener Ferkel pro Wurf und dem Anteil totgeborener Ferkel beeinflusst (SCHNURRBUSCH, 2006).

In der von GRØNTVEDT et al. (2011) beschriebenen Fall-Kontroll-Studie norwegischer Sauenherden wurde in 47 % der an dem pandemischen Influenzavirus erkrankten Sauenherden, eine verringerte Wurfgröße beobachtet. In nur 29 % der Herden traten vermehrt Totgeburten im Zusammenhang mit der Infektion auf, ob diese Bestände gleichzeitig kleinere Würfe beobachteten ist nicht bekannt (GRØNTVEDT et al., 2011). YOON et al. (2004) und VAN REETH et al. (2012) beschreiben, dass eine Influenzainfektion zu kleinen Würfen und einer geringen Anzahl lebendgeborener Ferkel pro Wurf führen kann. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung deuten ebenfalls einen Zusammenhang

zwischen der etablierten Impfmaßnahme und einer größeren Anzahl lebendgeborener Ferkel pro Wurf an, sodass eine Beteiligung des Virus an der zuvor reduzierten Ferkelzahl vermutet werden kann. In den 54 Beständen, für die jeweils die Anzahl lebendgeborener Ferkel ausgewertet werden konnte, stieg die Zahl pro Wurf im Mittel signifikant um 0,3 Ferkel nach Einsatz der Impfung an.

Zahlreiche Faktoren wirken durch unterschiedliche Mechanismen auf die Zahl der lebendgeborenen Ferkel pro Wurf. Neben den totgeborenen Ferkeln, die als letzte Größe Einfluss auf den Wert nehmen, beruht die Anzahl der lebendgeborenen Ferkel auf der Wurfgröße. Diese ist das Resultat der Differenz zwischen der potenziellen Fruchtbarkeit, welche definiert wird von der Ovulationsrate der Sau, und der faktischen Fruchtbarkeit, die durch die Anzahl der gesamtgeborenen Ferkel pro Wurf beschrieben wird (WÄHNER et al., 2012). Die Differenz setzt sich zusammen aus der Konzeptionsrate sowie der embryonalen und fetalen Mortalität (WÄHNER et al., 2012). Die Ovulationsrate von Sauen in konventionellen Beständen liegt, abhängig von der Parität der Sau, bei 20 bis 25 Eizellen (TOWN et al., 2005). Die Fertilitätsrate liegt bei 90 %, sodass ein Wurf um die 20 Ferkel umfassen müsste, die Wurfgröße, als reale Fruchtbarkeit, beträgt in der Regel jedoch nur 10-15 Ferkel (MARTINEAU et al., 2012; WÄHNER et al., 2012; WESSELS et al., 2014). Ursächlich dafür sind zwei Phasen spontanen fetalen Verlustes: während der Frühträchtigkeit, um den Gestationstag 20, wenn die Implantation und Längenzunahme des Fetus stattfindet, und in der Mitte der Trächtigkeit, zwischen Gestationstag 50 und 100 (TOWN et al., 2005; WESSELS et al., 2014). Die genauen Mechanismen, die zu fetalen Verlusten führen sind nicht bekannt (KRIDLI et al., 2016). KRIDLI et al. (2016) zeigen jedoch in Studien, dass die fetale Entwicklung und Implantation sowie die Plazentation durch eine komplexe Interaktion fetaler und maternaler Zytokine, Hormone und Expression spezifischer Gene gesteuert wird. Auch ist eine Interaktion zwischen der auf eine Infektion folgende Immunreaktion und einer erhöhten fetalen Verlustrate denkbar: Bei Erkrankungen durch Porcine Epidemic Diarrhea Virus (PEDV), die in der Regel ebenso wie IAV keine Läsionen im

Reproduktionstrakt verursachen, kann ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild bezüglich des Reproduktionstraktes beobachtet werden (OLANRATMANEE et al., 2010). Neben anderen klinischen Anzeichen wurden signifikant kleinere Würfe und eine reduzierte Zahl lebendgeborener Ferkel pro Wurf bei Sauen, die bis zum Gestationstag 30 infiziert wurden, beobachtet (OLANRATMANEE et al., 2010). OLANRATMANEE et al. (2010) vermuten immunologische Zusammenhänge und die suboptimale Nährstoffversorgung als Ursache für die Pathogenese.

In der vorliegenden Untersuchung schwankt die absolute Zahl der lebendgeborenen Ferkel pro Wurf in den Beständen zwischen 10,5 und 15,7 Ferkeln in dem Zeitraum vor Impfung sowie 11,5 und 16,5 Ferkeln in dem Zeitraum nach Impfung. Diese bestandsspezifischen Unterschiede werden durch zahlreiche nicht-infektiöse Faktoren bedingt, darunter die Genetik der Sauen und Eber (JOHNSON et al., 1999), die Altersstruktur und Paritäten in der Sauenherde (TOWN et al., 2005), die Fütterung (EISSEN et al., 2003) und die Länge der Säugezeit (KOKETSU & DIAL, 1998). Grundsätzlich zeigt sich in den Beständen der vorliegenden Untersuchung eine Verbesserung der Anzahl der lebendgeborenen Ferkel pro Wurf in dem Zeitraum nach Etablierung der Impfmaßnahme im Vergleich zu vor der Impfung. In der weiteren Auswertung zeigt sich, dass in den 25,9 % der Bestände, die sich verschlechterten, im Mittel 0,4 Ferkel weniger lebend geboren wurden. Im Vergleich dazu wurde in 70,4 % der 54 Bestände eine Steigerung des Wertes um im Mittel 0,6 Ferkel beobachtet. Die Ergebnisse zeigen, dass die numerische Veränderung nicht groß ist. Es ist jedoch zu bedenken, dass, wie bereits beschrieben, die Infektion durch pandemische IAV in Bezug auf die Zahl der lebendgeborenen Ferkel pro Wurf nur auf Sauen in den beschriebenen Trächtigkeitsstadien einen möglichen Einfluss hat (OLANRATMANEE et al., 2010). Anhand der vorliegenden Daten kann nicht unterschieden werden, ob die Veränderung der Zahl der lebendgeborenen Ferkel Ausdruck einer generellen Leistungsveränderung der Herde ist oder einzelne Würfe durch sehr geringe Ferkelzahlen den Bestandsdurchschnitt beeinflussen. Daher gilt

es, einen möglichen Einfluss der Erkrankung durch die pandemischen IAV und eine Verbesserung der Anzahl lebendgeborener Ferkel nach Einsatz der Impfmaßnahme vorsichtig zu beurteilen.

3.6. Totgeborene Ferkel

Totgeborene Ferkel entsprechen dem prozentualen Anteil der voll entwickelten, totgeborenen Ferkel aller geborenen Ferkel (CHRISTIANSON, 1992; SCHNURRBUSCH, 2006). Zusätzlich können die totgeborenen Ferkel anhand des Zeitpunktes des Absterbens unterteilt werden in solche, die vor Ende der Trächtigkeit sterben, zumeist aufgrund infektiöser Ursachen, und solche, die während der Geburt sterben, rückführbar zumeist auf nicht-infektiöse Ursachen wie Asphyxie oder Dystokie (SPRECHER et al., 1974; VANDERHAEGHE et al., 2013).

Totgeburten werden in Zusammenhang mit Influenzavirusinfektionen wiederholt erwähnt (GRØNTVEDT et al., 2011; KIRKWOOD et al., 2012). GOURREAU et al. (1985) beschreiben in einem Fallbericht eines unter natürlichen Bedingungen IAV-infizierten Bestandes, dass eine Sau in einem Bestand mit 140 Sauen einen ganzen Wurf totgeborener Ferkel zur Welt brachte. In Studien treten nach Infektion mit Influenzaviren mehr totgeborene Ferkel auf als in nicht-infizierten Kontrollgruppen (WOODS & MANSFIELD, 1974; WALLACE & ELM, 1979). Die Sauen der ersten Studie wurden intravenös infiziert, woraufhin 31 % der Ferkel tot oder lebensschwach auf die Welt kamen im Vergleich zu 100 % lebenden Ferkeln der Kontrolltiere (WOODS & MANSFIELD, 1974). Da die natürliche Infektion auf aerogenem Weg stattfindet ist die Übertragbarkeit dieser experimentellen Studie eingeschränkt. In der zweiten Studie wurden drei Sauen zu unterschiedlichen Trächtigkeitszeitpunkten intranasal inokuliert woraufhin die an Tag 39 vor der Geburt infizierte Sau ein totgeborenes Ferkel neben weiteren kleinen und lebensschwachen Ferkeln zur Welt brachte (WALLACE & ELM, 1979). Wenngleich es sich nur um ein einzelnes Versuchstier handelte, kann ein Zusammenhang zwischen der Infektion und dem pathologischen Wurfgeschehen nicht ausgeschlossen werden.

In der vorliegenden Untersuchung konnte für 50 Bestände der prozentuale Anteil der totgeborenen Ferkel ermittelt werden. Der geringgradige Anstieg nach Etablierung der Impfmaßnahme war nicht signifikant. In 40 % der Bestände verringerte sich der Wert im Mittel um 1,45 Prozentpunkte von 8,45 % auf 7 % nach Impfung während in 52 % der Bestände der Wert von im Mittel 7,3 % um 1,43 Prozentpunkte auf 8,7 % anstieg. Dabei gilt zu beachten, dass es sich um prozentuale Angaben handelt. Nachdem, wie bereits beschrieben, der absolute Wert der lebendgeborenen Ferkel pro Wurf nach Impfung größer war, kann der höhere prozentuale Wert der totgeborenen Ferkel nach Impfung dennoch für absolut weniger totgeborene Ferkel stehen, wenn gleichzeitig die Wurfgröße gestiegen ist. Gleichwohl handelt es sich um nicht-signifikante Veränderungen. Der Anteil der totgeborenen Ferkel liegt in der Regel bei 3-8 % (BORGES et al., 2005; CUTLER et al., 2006). Verglichen mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung zeigt sich, dass diese im Mittel innerhalb dieser beschriebenen Grenzen liegen. Der Anteil der Ferkel, die lebend auf die Welt kommen und innerhalb der ersten Minuten sterben, überwiegt nach CUTLER et al. (2006) mit 70 % gegenüber den Ferkeln, die vor Ende der Trächtigkeit sterben. Wie bereits beschrieben, sind die Ursachen für das Versterben während oder kurz nach der Geburt meist nicht-infektiös. Die Ferkel leiden häufig unter Sauerstoffmangel aufgrund von zu früher Durchtrennung der Nabelschnur während der Geburt und einem verlängerten Intervall zu der Geburt des vorherigen Ferkels (SPICER et al., 1986; VALLET et al., 2010). VANDERHAEGHE et al. (2013) fassen die zahlreichen weiteren möglichen Einflussfaktoren zusammen, die von der Genetik der Sauen über maternale Faktoren, wie Kondition der Sauen oder Wurfnummer, bis zu Umweltfaktoren wie Fütterung, pharmakologische Intervention vor und während der Geburt und Stress reichen. LUCIA et al. (2002) beobachten höhere Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von totgeborenen Ferkeln in Zusammenhang mit dem Einsatz von Oxytocin während der Geburt, bei Sauen mit Paritäten über vier Würfen, Würfen mit mehr als zwölf Ferkeln sowie bei Eingreifen des Landwirtes während der Geburt.

Der pathophysiologische Zusammenhang von Infektionen mit Influenzaviren und dem Auftreten totgeborener Ferkel ist unklar. WESLEY (2004) konnte zeigen, dass die erneute Infektion von seropositiven Sauen während dem letzten Trächtigkeitsdrittel zu signifikant mehr totgeborenen Ferkeln führt. Andere klinische Anzeichen wurden bei den Sauen nicht beobachtet (WESLEY, 2004). Die Pathogenese bleibt jedoch auch in dieser Studie ungeklärt. Ein Vergleich mit anderen infektiösen Erregern ist schwierig, da der Großteil der Erreger, die zu den Aborterregern gehören, die Feten direkt infiziert, wie PRRSV, PCV2, *Leptospira* spp., *Listeria* spp und Chlamydiaceae (WEST et al., 1999; ELLIS, 2006; KARNIYCHUK et al., 2011; TAYLOR, 2012).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung hinsichtlich der Veränderung des Anteils totgeborener Ferkel nach der Impfung sind nicht eindeutig zu bewerten. Es konnte kein signifikanter Unterschied für die Bestände festgestellt werden. Aufgrund der wiederholten Beschreibung eines Zusammenhanges zwischen der Infektion mit IAV und vermehrt totgeborenen Ferkeln in der Literatur, und des Anteils von 40 % der Bestände in der vorliegenden Felduntersuchung, in dem nach Impfung der Anteil totgeborener Ferkel verringert war, kann ein Einfluss dennoch nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu beachten, dass es sich bei den in der Literatur beschriebenen Fällen, in denen vermehrt totgeborene Ferkel auffielen, meist um Würfe einzelner Sauen handelt (GOURREAU et al., 1985) oder die Studien nur an wenigen Tieren durchgeführt wurden (WOODS & MANSFIELD, 1974; WALLACE & ELM, 1979; WESLEY, 2004), sodass ein Rückschluss auf die Prävalenz in Populationen nicht zulässig ist. Das klinische Erscheinungsbild des voll entwickelten, totgeborenen Ferkels ist auffälliger als andere Unregelmäßigkeiten in der Reproduktion, wie beispielsweise weniger lebendgeborene Ferkel oder eine erhöhte Umrauschquote. Möglicherweise wird, sobald ein Zusammenhang vermutet wird, dieser erwähnt. Rein rechnerisch macht der Anteil der 30 % infektiös bedingten Totgeburten gegenüber den offensichtlich regelmäßig auftretenden, nicht-infektiös bedingten Totgeburten weniger aus. Es ist also denkbar, dass die Schwankungen des Wertes innerhalb des Bestandes den Einfluss

einer Influenzainfektion auf den Bestandsdurchschnitt maskieren und gleichzeitig der Einfluss sich auf einzelne Tiere beschränkt.

Der Anteil der totgeborenen Ferkel veränderte sich in dem Großteil der Bestände nicht signifikant. Es ist also zu vermuten, dass in den 50 untersuchten Beständen die Infektion mit dem pandemischen Influenzavirus nicht regelmäßig ursächlich für die totgeborenen Ferkel war, wenn davon ausgegangen wird, dass die Impfung gegen das Virus den Erregerdruck und die klinischen Erscheinungen senkt. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass Infektionen mit Influenzaviren den Anteil der totgeborenen Ferkel in einem Bestand durch eine nicht bekannte Pathogenese beeinflussen.

3.7. Saugferkelverluste

Die Saugferkelverluste spiegeln den Anteil der verendeten und gemerzten Ferkel an den lebendgeborenen Ferkeln in der Zeit zwischen Geburt und Absetzen wieder (SCHNURRBUSCH, 2006). Eine begrenzte Verlustrate der Saugferkel ist Teil der evolutionsbiologischen Strategie des Schweines: das einzelne Ferkel erfordert bei der großen Zahl an Nachkommen nicht bedeutend mehr Investition seitens der Sau, macht es doch unter 1 % ihres Körpergewichtes aus. Die Konkurrenz der Ferkel untereinander um die maternalen Ressourcen, deren Umfang von den gegenwärtigen Umweltbedingungen bestimmt wird, sichert das Überleben der stärksten Ferkel, während Schwächere innerhalb der ersten Stunden bis Tage sterben (FRASER et al., 1995; EDWARDS, 2002). Der größte Einflussfaktor der Saugferkelsterblichkeit ist das Geburtsgewicht der Ferkel (CUTLER et al., 2006), laut GARDNER et al. (1989) steigt die Überlebensrate signifikant mit einem höheren Geburtsgewicht. Dieses wird von der Energieaufnahme der Sau während der Trächtigkeit (BAKER et al., 1969) und der Wurfgröße beeinflusst (SPICER et al., 1986; DYCK & SWIERSTRA, 1987).

Nur selten werden Influenzainfektionen im Zusammenhang mit erhöhter Saugferkelsterblichkeit erwähnt, YOUNG und UNDERDAHL (1949) beschreiben eine solche Assoziation. Auch den Einsatz einer Impfung gegen IAV, um erhöhter Mortalität entgegenzuwirken testeten YOUNG

und UNDERDAHL (1950): Nach Impfung mit einer Lebendvakzine gegen das Virus traten in der beschriebenen Untersuchung, abhängig von dem Impfzeitpunkt in Bezug auf das Trächtigkeitsstadium, signifikant geringere Saugferkelverluste auf als in der ungeimpften Kontrollgruppe (YOUNG & UNDERDAHL, 1950).

Die durchschnittliche Rate der Saugferkelverluste in konventionellen Beständen, ohne offensichtliche pathologische Einflussfaktoren, liegt bei 10 - 20 %, gute Betriebe erreichen 7 % (CUTLER et al., 2006).

Die Saugferkelverluste der untersuchten Bestände (n=127) lagen vor Impfung bei einem Median von 14,7 %. Nach Etablierung der Impfmaßnahme sank der Anteil der Verluste im Mittel zwar signifikant, jedoch zeigt sich bei genauerer Aufschlüsselung, dass die Veränderung der Saugferkelverlustrate in den Beständen unterschiedlich ist. In 49,6 % der Bestände verringerte sich der Anteil der Verluste im Mittel signifikant, eine Beteiligung des infektiösen Geschehens an der Pathogenese kann also vermutet werden. Die Höhe der Verlustrate vor Impfung hatte keinen Einfluss auf die Veränderung nach Impfung, wie es bei der Kennzahl der Umrauschquote beobachtet werden konnte.

Hauptursachen für Verluste während der Säugezeit sind Erdrücken durch die Sau, Erkrankungen und Hunger mit daraus resultierender Hypoglykämie (DYCK & SWIERSTRA, 1987). Ferkel, die präkolostral innerhalb von zwei Stunden nach der Geburt intranasal mit einem H1N1 IAV infiziert wurden, zeigten Apathie und Dyspnoe (WALLACE & ELM, 1979). Durch die beschriebenen klinischen Anzeichen sind die Ferkel geschwächt und das Risiko, durch eine der oben genannten Ursachen zu verenden, steigt. LOEFFEN et al. (2003) verdeutlichten in ihren Studien die Bedeutsamkeit der Kolostrumaufnahme. Sieben und fünfzehn Wochen alte Ferkel, denen Kolostrum vorenthalten wurde, zeigten nach intranasaler Inokulation mit einem H1N1 Influenzavirus vermehrt klinische Anzeichen einer Erkrankung als solche, die Kolostrum von ihren zuvor mit dem homologen Virus infizierten Sauen aufnehmen konnten (LOEFFEN et al., 2003). Unabhängig vom Alter der Ferkel, beruht ihre langfristige Immunkompetenz also in hohem Maße auf der Kolostrumaufnahme. WALLACE und ELM (1979) infizierten in einer

weiteren Studie Ferkel, die zwar Kolostrum aufgenommen hatten, jedoch aus einem IAV-freien Bestand stammten. Die nach ein bis zwei Tagen nach der Geburt von den Sauen getrennten und nach fünf Tagen infizierten Ferkel zeigten weder klinische Anzeichen noch Veränderungen in der pathologischen Untersuchung (WALLACE & ELM, 1979). Dies zeigt, wie wichtig die Kolostrumaufnahme der Ferkel für die Entwicklung einer Immunität ist, selbst dann, wenn die Sau keine spezifischen Antikörper gegen den Infektionserreger gebildet hat. Von den in die vorliegende Untersuchung eingeschlossenen Beständen ist nichts über das Kolostrummanagement bekannt. Da dem Kolostrum jedoch eine zentrale Rolle in der multifaktoriellen Pathogenese der Saugferkelverluste zukommt, ist ein Einfluss dessen auf die Entwicklung der Verlustrate anzunehmen. In den 49,6 % der Bestände, deren Verlustrate sich im Mittel signifikant um 2,29 Prozentpunkte verringerte, scheinen die nicht-infektiösen Faktoren wie das Kolostrummanagement sowie die adäquate Fütterung der Sauen, die Geburtsüberwachung und die Ausstattung der Abferkelkammern angemessen zu sein. Dadurch scheinen die durch die Impfung der Sauen induzierten maternalen Antikörper im Kolostrum die nach Etablierung der Impfmaßnahme geborenen Saugferkel vor Erkrankung und Tod durch eine der genannten Ursachen zu schützen.

Obwohl im Mittel aller Bestände die Rate der Saugferkelverluste signifikant sank, verschlechterten sich die Verluste in 34,4 % der Bestände. In diesen Beständen zeigte sich eine große Streuung der Werte, sie lagen zwischen 3,9 % und 23,3 %. Durch das unterschiedliche Leistungsniveau ist es unwahrscheinlich, dass in allen Beständen die gleichen Ursachen dem Anstieg der Verluste zugrunde liegen. Denkbar sind verschiedene Erklärungen, möglicherweise hält ein größerer Teil dieser Bestände Sauen, deren Genetik sie für besonders große Würfe prädisponiert. Ein Zusammenhang zwischen großen Würfen mit entsprechend mehr Ferkeln geringeren Geburtsgewichts und einer erhöhten Sterblichkeit ist bekannt (MARCHANT et al., 2000). In Beständen, deren Saugferkelverluste in erster Linie dadurch begründet sind oder in denen das Kolostrummanagement suboptimal ist, mag der

Einfluss einer Influenzainfektion auf die Verluste zweitrangig sein. Auch ist vorstellbar, dass in einzelnen Beständen die Prävalenz der Erkrankung von Saugferkeln geringer war durch bereits vorhandene maternale Antikörper. Abhängig davon, wie lange die pandemischen Influenzaviren bereits in den Beständen zirkulierten, sind durch Infektion der Sau induzierte maternale Antikörper denkbar. Nicht zuletzt müssen auch differentialdiagnostisch Infektionen mit anderen Erregern bedacht werden, insbesondere solchen, die Enteritis oder Pneumonie der Ferkel verursachen (CUTLER et al., 2006).

Eine weitere Ursache für Saugferkelverluste im Zusammenhang mit IAV-Infektionen kann durch die Erkrankung bedingte Agalaktie der Sauen sein (GRIESSLER et al., 2008; MORENO et al., 2010). Geringere Kolostrumproduktion der Sauen kann den Verlust an Körpergewicht der Ferkel in den ersten 24 Stunden und eine signifikant höhere Mortalität der Ferkel nach sich ziehen (FOISNET et al., 2010). Dies kann eine Folge der reduzierten Energieaufnahme der Ferkel und ihrer Prädisposition für Hypoglykämie und Hypothermie sein (LE DIVIDICH et al., 1994). In dem von MORENO et al. (2010) beschriebenen ersten Fall einer Infektion mit pandemischen Influenzaviren in Italien ist ein Zusammenhang zwischen Fieber, Apathie, Anorexie und Agalaktie der Sauen sowie Durchfall und Gewichtsverlust der Ferkel beobachtet worden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich die Erkrankung durch pandemische Influenzaviren negativ auf die Saugferkelverlustrate auswirken kann. Jedoch zeigt sich, dass die Saugferkelverluste Ausdruck eines bestandsspezifischen multifaktoriellen Zusammenspiels sind, die als sekundäre Konsequenzen die mehr oder weniger pathologischen, primären Ursachen sowohl der Sauen als auch der Ferkel widerspiegeln. Ferner führt auch die Infektion der pandemischen Influenzaviren nicht direkt zum Tod der Ferkel sondern wirkt sich indirekt auf die Verlustrate aus. Tendenziell konnten durch den Einsatz der Impfung die Verluste gesenkt werden, dennoch kann damit nicht regelmäßig in jedem Bestand gerechnet werden.

3.8. Abgesetzte Ferkel pro Sau und Jahr

Die Zahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr fasst die beschriebenen Kennzahlen, Umrauschquote, Abortrate, lebendgeborene Ferkel, totgeborene Ferkel und Saugferkelverluste, zusammen und wird häufig verwendet, um die Fortpflanzungsleistung einer Sauenherde zu beschreiben (POLSON et al., 1993). Durch Sauen, die umrauschen oder abortieren, verändert sich die durchschnittliche Anzahl der Würfe der Sauen pro Jahr. Des Weiteren ist die Zahl der abgesetzten Ferkel abhängig von der Wurfgröße mit dem Anteil an lebendgeborenen und totgeborenen Ferkeln sowie der Höhe der Saugferkelverluste (RAMIREZ & LOCKE, 2012). Da nicht von allen Beständen alle Werte vorliegen, kann ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Kennzahlen und der Zahl abgesetzter Ferkel pro Sau und Jahr in der vorliegenden Untersuchung nicht nachvollzogen werden. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der genannten Kennzahlen, zeigt sich in den 105 Beständen, von denen die Zahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr ausgewertet werden konnte, im Mittel ein signifikanter Anstieg der Zahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr. Die Zahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr wird, zusätzlich zu den bisher beschriebenen Kennzahlen, auch von den Leertagen pro Sau beeinflusst (ABELL et al., 2012). POLSON et al. (1993) beschreiben, dass Leertage alle Tage umfassen, an denen eine Sau im Zuchalter weder trächtig ist noch Ferkel säugt. Die Anzahl der Leertage wird durch die Güstzeit, die Qualität der Brunst- und Trächtigkeitskontrolle und damit die Zeit bis zur Detektion von umrauschenden Sauen und der darauffolgenden Wiederbelegung, sowie von Erkrankungen, die Pseudogravidität oder Ovarialzysten verursachen, beeinflusst (GILL, 2007). Des Weiteren beeinflusst die Abgangsrate der Sauen und die damit verbundenen Leertage (Zeit zwischen Absetzen und Schlachtung), die Zahl der Würfe pro Sau und Jahr, und damit auch die Zahl der abgesetzten Ferkel, negativ (STALDER et al., 2012). Nach STEIN et al. (1990) und ZHAO et al. (2015) sind bei Sauen mit einer Parität unter sieben Würfen Reproduktionsstörungen die häufigsten Gründe für Abgänge aus der Herde, was die Bedeutsamkeit dieses Einflussfaktors unterstreicht.

In der vorliegenden Untersuchung stieg die Anzahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr in 77,1 % der Bestände. In diesen Beständen wurden im Mittel 1,98 Ferkel pro Sau und Jahr mehr abgesetzt. Diese Leistungssteigerung kann nicht durch genetische Einflüsse, verbesserte Haltungsbedingungen oder einen grundsätzlich höheren Gesundheitsstatus der Herde in diesem kurzen Zeitraum erklärt werden (GILL, 2007). Es scheint wahrscheinlicher, dass dies die Summe der Verbesserungen der zuvor beschriebenen Kennzahlen ist. In 18,1 % der Bestände sank die Zahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr um im Mittel 1,08 Ferkel. Ob sich in diesen Beständen auch die Zahl der lebendgeborenen Ferkel und der totgeborenen Ferkel verschlechterte, kann aufgrund der teilweise unvollständigen Datenerfassung der Bestände nicht nachvollzogen werden. Ebenso wenig kann mit Sicherheit festgestellt werden, welche der zahlreichen Einflussfaktoren sich negativ auf die Zahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr auswirkten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung legen den Schluss nahe, dass sowohl die Infektion mit den pandemischen IAV einen Einfluss auf die Reproduktionsleistung von Sauen zu haben scheint als auch die Impfung gegen die Erkrankung das klinische Erscheinungsbild abmildert. Um dies weiter zu verifizieren wäre es wünschenswert die Leistungsdaten der Bestände vor dem vermuteten Ausbruch der Influenzaviruserkrankung zu untersuchen und mit den Daten nach Ausbruch und nach Impfung zu vergleichen. Bei der Beurteilung der Ergebnisse muss bedacht werden, dass es sich um eine Beobachtungsstudie handelt und der Zusammenhang von dem Einsatz der Impfung und einer Veränderung des klinischen Bildes vorsichtig hinsichtlich einer Ursache / Wirkungsbeziehung interpretiert werden muss (WEIß, 2013). Zusätzlich ist die Aussagekraft der Werte immer betriebsbedingt von der Qualität der Erfassung abhängig. So wäre in folgenden Studien eine Ergänzung der Daten um die klinische Untersuchung der Tiere interessant. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse auf einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung, der Auswirkungen auf die Reproduktionsleistung und einen möglichen positiven Effekt der Impfung hin. Für die Feststellung der genauen

Pathogenese der Viren und des Effektes der Impfung sind weitere Studien nötig.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Veränderung der Herdenfruchtbarkeit nach Etablierung einer Impfmaßnahme gegen das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 in schweinehaltenden Beständen mit dem Nachweis pandemischer Influenza A Viren zu evaluieren.

Dafür wurden 137 landwirtschaftliche Betriebe mit Sauenhaltung retrospektiv nach Impfung gegen das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 untersucht, bei denen labordiagnostisch der Nachweis einer Infektion durch pandemische Influenzaviren erbracht worden war. In Zusammenarbeit mit den bestandsbetreuenden Tierärztinnen und Tierärzten sowie den Betriebsleitern wurden anhand eines Anwendungsbeobachtungsbogens die bestandsindividuellen Daten und das klinische Erscheinungsbild der Infektion abgefragt. Des Weiteren wurden mittels Sauenplanerdaten relevante Reproduktionskennzahlen, „Umrauschquote“, „Abortrate“, „Anteil der totgeborenen Ferkel im Bestand“, „Zahl der lebendgeborenen Ferkel pro Wurf“, „Saugferkelverluste“ und „Zahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr“, für die Zeiträume sechs Monate vor Impfung und sechs Monate nach Grundimmunisierung auf Betriebsebene erhoben. Vermehrte Reproduktionsstörungen wurden in 79,8 % der untersuchten Bestände erhoben, Fieber und Erkrankungen des Respirationstraktes traten in 63,6 % respektive 62 % der Sauenherden auf. Die Auswertung der Umrauschquote ergab in den untersuchten Beständen in dem Zeitraum nach Etablierung der Impfmaßnahme im Mittel eine signifikante Reduktion um 3,34 %. Des Weiteren wurde ein signifikanter Rückgang der mittleren Abortrate von 2,31 % auf 1,42 % ermittelt während die Zahl der lebendgeborenen Ferkel pro Wurf nach Impfung im Mittel signifikant von 13,24 Ferkel auf 13,56 Ferkel pro Wurf anstieg. Der Anteil der totgeborenen Ferkel von den gesamtgeborenen Ferkeln vergrößerte sich von 7,79 % nicht signifikant auf 7,95 %.

Die Auswertung der prozentualen Saugferkelverluste ergab eine im Mittel signifikante Reduktion von 14,34 % auf 13,8 % während die abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr in den untersuchten Beständen im Mittel signifikant um 1,2 Ferkel anstieg.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass durch den Einsatz einer Impfung gegen das pandemische Influenzavirus A(H1N1)pdm09 in Beständen mit der labordiagnostisch bestätigten Infektion durch pandemische Influenza A Viren die Fruchtbarkeitskennzahlen, mittels Sauenplanerdaten und Anwendungsbeobachtungsbögen ausgewertet, verbessert werden können. Anhand der in Beständen beschriebenen vermehrten Fruchtbarkeitsstörungen sowie deren Reduktion nach Etablierung der Impfmaßnahme gegen das Influenzavirus A(H1N1)pdm09 deutet sich eine Beteiligung der pandemischen Influenza A Viren an reduzierter Herdenfruchtbarkeit an.

VII. SUMMARY

The aim of the present study was to retrospectively evaluate the change of herd fertility after implementation of a vaccine against pandemic influenza virus A (H1N1) in sow herds with evidence of infection with a pandemic influenza A virus.

A total of 137 sow herds with serologic or microbiologic evidence of infection with a pandemic influenza A virus were assessed retrospectively after the immunization against influenza virus A(H1N1)pdm09. In cooperation with the responsible veterinarian and the farmer of each sow herd, data concerning farm-specific issues as well as the clinical appearance of the infection were surveyed via an observation sheet. Furthermore, the average performance parameters describing the return to estrus rate, rate of abortion, rate of stillbirths, number of pigs born alive per litter, preweaning mortality rate and number of pigs weaned per sow per year were recorded for the time period of six months before implementation of the vaccine and six months after basic immunization. The clinical presentation was characterized in 79.8 % of the farms by a reduced reproductive performance whereas fever and respiratory disease was observed in 63.6 % and 62 % of the farms, respectively. The analysis of the return to estrus rate revealed on average a significant decline of 3.34 % after immunization. Furthermore, a decrease of the rate of abortions from 2.31 % to 1.42 % was determined whereas the number of pigs born alive increased significantly from 13.24 pigs to 13.56 pigs per litter. The assessed rate of stillbirths did not alter significantly from 7.79 % to 7.95 %. On average, analysis of the preweaning mortality rate resulted in a significant reduction from 14.34 % to 13.8 %. Concurrently, the number of pigs weaned per sow per year increased significantly from 26.06 pigs to 27.39 pigs in the examined farms.

In conclusion, the results show that by vaccination against influenza virus A(H1N1)pdm09 in sow herds with serologic or microbiologic evidence of infection with a pandemic influenza A virus an improvement of reproductive performance can be achieved, which can be substantiated by the evaluation of collected data from sow organizers and observation sheets. Additionally, the clinical appearance observed in the infected farms as well as the reduction of reproductive disorders after implementation of the vaccine indicate the causal link between pandemic influenza A viruses and pathologically decreased fertility.

VIII. TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1 - Einteilung der Kategorien mittels der Umrauschquote.</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 2 - Vergleich der MW, Min, Max, Med und Quartile der Umrauschquote (%) in 131 Beständen vor und nach Etablierung der Impfmaßnahme.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 3 - Vergleich der Mittelwerte der Bestände, deren Umrauschquote nach Impfung abfiel, aufgeteilt nach Kategorien.</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 4 - Schätzung der festen Parameter im linearen gemischten Modell mit der abhängigen Variable Umrauschquote.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 5 - Vergleich der MW, Min, Max, Med und Quartile der Abortrate (%) in 93 Beständen vor und nach Etablierung der Impfmaßnahme.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 6 - Vergleich der MW, Min, Max, Med und Quartile der Anzahl der lebendgeborenen Ferkel in 54 Beständen vor und nach Etablierung der Impfmaßnahme.</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 7 - Vergleich der MW, Min, Max, Med und Quartile der totgeborenen Ferkel (%) pro Wurf in 50 Beständen vor und nach Etablierung der Impfmaßnahme.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 8 - Vergleich der MW, Min, Max, Med und Quartile der Saugferkelverluste (%) in 127 Beständen vor und nach Etablierung der Impfmaßnahme.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 9 - Vergleich der MW, Min, Max, Med und Quartile der Anzahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr in 105 Beständen vor und nach Etablierung der Impfmaßnahme.....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 10 – Schätzung der festen Parameter (Impfung, Monat) im linearen gemischten Modell mit der abhängigen Variable Umrauschquote</i>	<i>125</i>
<i>Tabelle 11 - Klinisches Erscheinungsbild in den untersuchten Beständen vor Etablierung der Impfmaßnahme.....</i>	<i>126</i>

IX. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1 - Verteilung der Betriebsstruktur der teilnehmenden Bestände (n=137).....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 2 - Verteilung der Bestandsgröße der Sauen haltenden Betriebe (n=131).....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 3 - Verteilung der Sauenimpfungen in den untersuchten Beständen.....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 4 - Monatliche Verteilung des Einstiegs in die Impfmaßnahme und Zeitpunkt des Auftretens der klinischen Anzeichen im Jahresverlauf.</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 5 - Klinisches Erscheinungsbild in den Beständen vor Einstieg in die Impfmaßnahme.....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 6 - Klinisches Erscheinungsbild in den Beständen, in denen Reproduktionsstörungen beobachtet wurden.</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 7 - Umrauschquote (%) vor und nach Etablierung der Impfung in den einzelnen Beständen.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 8 - Umrauschquote (%) vor und nach Etablierung der Impfung in Beständen, in denen der Wert nach Impfung abfiel im Vergleich zu den Beständen, in denen der Wert nach Impfung stieg.</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 9 - Abortrate (%) in den einzelnen Beständen vor und nach Etablierung der Impfung.</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 10 - Abortrate (%) vor und nach Etablierung der Impfung in Beständen, in denen der Wert nach Impfung abfiel im Vergleich zu den Beständen, in denen der Wert nach Impfung stieg.</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 11 - Anzahl der lebendgeborenen Ferkel pro Wurf in den einzelnen Beständen vor und nach Etablierung der Impfung.</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 12 - Totgeborene Ferkel (%) in den einzelnen Beständen vor und nach Etablierung der Impfung.</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 13 - Saugferkelverluste (%) in den einzelnen Beständen vor und nach Etablierung der Impfung.</i>	<i>43</i>

<i>Abbildung 14 - Saugferkelverluste (%) vor und nach Etablierung der Impfung in Beständen, in denen der Wert nach Impfung abfiel im Vergleich zu den Beständen, in denen der Wert nach Impfung stieg.</i>	<i>44</i>
<i>Abbildung 15 - Anzahl der abgesetzten Ferkel pro Sau und Jahr in den einzelnen Beständen vor und nach Etablierung der Impfung.....</i>	<i>45</i>

X. LITERATURVERZEICHNIS

Abell CE, Mabry JW, Dekkers JCM, Stalder KJ. Genetic and phenotypic relationships among reproductive and post-weaning traits from a commercial swine breeding company. *Livest Sci* 2012; 145: 183-188.

Ackermann M. Akute Entzündung. In: *Pathologie der Haustiere*. McGavin M, Zachary J, eds. München, Elsevier 2009: 95-143.

Alexopoulos C, Kritas SK, Kyriakis CS, Tzika E, Kyriakis SC. Sow performance in an endemically porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS)-infected farm after sow vaccination with an attenuated PRRS vaccine. *Vet Microbiol* 2005; 111: 151-157.

Almond G, Flowers W, Batista L, D'Allaire S. Diseases of the reproductive system. In: *Diseases of Swine*. 9th edn. Straw B, Zimmerman J, D'Allaire S, Taylor D, eds. Blackwell Publishing 2006: 113-148.

Anderson TK, Nelson MI, Kitikoon P, Swenson SL, Korslund JA, Vincent AL. Population dynamics of cocirculating swine influenza A viruses in the United States from 2009 to 2012. *Influenza Other Respir Viruses* 2013; 7: 42-51.

Auvigne V, Leneveu P, Jehannin C, Peltoniemi O, Sallé E. Seasonal infertility in sows: A five year field study to analyze the relative roles of heat stress and photoperiod. *Theriogenology* 2010; 74: 60-66.

Baker D, Becker D, Norton H, Sasse C, Jensen A, Harmon B. Reproductive performance and progeny development in swine as influenced by feed intake during pregnancy. *J Nutr* 1969; 97: 489-495.

Baltimore D. Expression of animal virus genomes. *Bacteriol Rev* 1971; 35: 235-241.

Barnett J, Hemsworth P. The effects of individual and group housing on sexual behaviour and pregnancy in pigs. *Anim Reprod Sci* 1991; 25: 265-273.

Beer M. Familie Orthomyxoviridae. In: Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. 10 edn. Selbitz HJ, Truyen U, Valentin-Weigand P, eds. Stuttgart, Enke Verlag 2015: 546-555.

Bennett R, Ijpelaar J. Updated estimates of the costs associated with thirty four endemic livestock diseases in Great Britain: a note. *J Agr Econ* 2005; 56: 1-10.

Bikour MH, Cornaglia E, Elazhary Y. Evaluation of a protective immunity induced by an inactivated influenza H3N2 vaccine after an intratracheal challenge of pigs. *Can J Vet Res* 1996; 60: 312-314.

Borges VF, Bernardi ML, Bortolozzo FP, Wentz I. Risk factors for stillbirth and foetal mummification in four brazilian swine herds. *Prev Vet Med* 2005; 70: 165-176.

Bosch FX, Orlich M, Klenk HD, Rott R. The structure of the hemagglutinin, a determinant for the pathogenicity of influenza viruses. *Virology* 1979; 95: 197-207.

Bowman AS, Nelson SW, Edwards JL, Hofer CC, Nolting JM, Davis IC, Slemons RD. Comparative effectiveness of isolation techniques for contemporary influenza A virus strains circulating in exhibition swine. *J Vet Diagn Invest* 2013; 25: 82-90.

Brockmeier S, Halbur P, Thacker E. Porcine respiratory disease complex. In: Polymicrobial Diseases. Brogden K, Guthmiller J, eds. Washington, ASM Press 2002: 231-275.

Brookes SM, Nunez A, Choudhury B, Matrosovich M, Essen SC, Clifford D, Slomka MJ, Kuntz-Simon G, Garcon F, Nash B, Hanna A, Heegaard PMH, Queguiner S, Chiapponi C, Bublot M, Garcia JM, Gardner R, Foni E, Loeffen W, Larsen L, et al. Replication, pathogenesis and transmission of pandemic (H1N1) 2009 virus in non-immune pigs. *PLoS One* 2010; 5: 1-9.

Brown IH, Done SH, Spencer YI, Cooley WA, Harris PA, Alexander DJ. Pathogenicity of a swine influenza H1N1 virus antigenically distinguishable from classical and european strains. *Vet Rec* 1993; 132: 598-598.

Brown IH, Harris PA, McCauley JW, Alexander DJ. Multiple genetic reassortment of avian and human influenza A viruses in european pigs, resulting in the emergence of an H1N2 virus of novel genotype. *J Gen Virol* 1998; 79: 2947-2955.

Brown IH. The role of pigs in interspecies transmission. In: *Avian influenza*. Klenk HD, Matrosovich MN, Stech J, eds. Basel, Karger 2008: 88-100.

Brown IH. History and epidemiology of swine influenza in europe. In: *Swine Influenza*. Richt JA, Webby RJ, eds. Berlin, Heidelberg, Springer 2011: 133-146.

Bui M, Wills EG, Helenius A, Whittaker GR. Role of the influenza virus M1 protein in nuclear export of viral ribonucleoproteins. *J Virol* 2000; 74: 1781-1786.

Carlson S, Barnhill A, Griffith R. Salmonellosis. In: *Diseases of Swine*. 10th edn. Zimmerman J, Karriker L, Ramirez A, Schwartz K, Stevenson G, eds. Wiley-Blackwell 2012: 821-833.

Castrucci MR, Donatelli I, Sidoli L, Barigazzi G, Kawaoka Y, Webster RG. Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in italian pigs. *Virology* 1993; 193: 503-506.

Çetinkaya M, Ozkan H, Çelebi S, Koksall N, Hacimustafaoglu M. Human 2009 influenza A (H1N1) virus infection in a premature infant born to an H1N1-infected mother: placental transmission. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 441-444.

Chase C, Lunney J. Immune system. In: *Diseases of Swine*. 10th edn. Zimmerman J, Karriker L, Ramirez A, Schwartz K, Stevenson G, eds. Wiley-Blackwell 2012: 227-250.

Cheung TKW, Poon LLM. Biology of Influenza A Virus. In: *Biology of emerging viruses: Sars, Avian and Human Influenza, Metapneumovirus, Nipah, West Nile, and Ross River Virus*. Lal SK, ed. Oxford, Blackwell Publishing 2007: 1-25.

Chiapponi C, Zanni I, Garbarino C, Barigazzi G, Foni E. Comparison of the usefulness of the CACO-2 cell line with standard substrates for isolation of swine influenza A viruses. *J Virol Methods* 2010; 163: 162-165.

Choi YK, Goyal SM, Kang SW, Farnham MW, Joo HS. Detection and subtyping of swine influenza H1N1, H1N2 and H3N2 viruses in clinical samples using two multiplex RT-PCR assays. *J Virol Methods* 2002; 102: 53-59.

Christianson WT. Stillbirths, Mummies, Abortions, and Early Embryonic Death. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 1992; 8: 623-639.

Ciacchi-Zanella JR, Vincent AL, Prickett JR, Zimmerman SM, Zimmerman JJ. Detection of anti-influenza A nucleoprotein antibodies in pigs using a commercial influenza epitope-blocking enzyme-linked immunosorbent assay developed for avian species. *J Vet Diagn Invest* 2010; 22: 3-9.

Clark LK. Epidemiology and management of selected swine reproductive diseases. *Anim Reprod Sci* 1996; 42: 447-454.

Clavijo A, Tresnan DB, Jolie R, Zhou EM. Comparison of embryonated chicken eggs with MDCK cell culture for the isolation of swine influenza virus. *Can J Vet Res* 2002; 66: 117-121.

Cohen J, Enserink M. After delays, WHO agrees: the 2009 pandemic has begun. *Science* 2009; 324: 1496-1497.

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Respiporc FLUpain H1N1: EPAR - Public assessment report. European Medicines Agency ed. London, UK 2017:

Cuff JM, Kimmel GL, Kimmel CA, Heredia DJ, Tudor N, Chen J. Relationship between abnormal somite development and axial skeletal defects in rats following heat exposure. *Teratology* 1993; 48: 259-266.

Cutler R, Fahy V, Cronin G, Spicer E. Prewaning mortality. In: *Diseases of Swine*. 9th edn. Straw B, Zimmerman J, D'Allaire S, Taylor D, eds. Blackwell Publishing 2006: 993-1009.

De Vleeschauwer A, Atanasova K, Van Borm S, van den Berg T, Rasmussen TB, Uttenthal A, Van Reeth K. Comparative pathogenesis of an avian H5N2 and a swine H1N1 influenza virus in pigs. *PLoS One* 2009; 4: 1-10.

Decorte I, Steensels M, Lambrecht B, Cay AB, De Regge N. Detection and isolation of swine influenza A virus in spiked oral fluid and samples from individually housed, experimentally infected pigs: potential role of porcine oral fluid in active influenza A virus surveillance in swine. *PLoS One* 2015; 10: 1-15.

Detmer S, Gramer M, Goyal S, Torremorell M, Torrison J. Diagnostics and surveillance for swine influenza. In: *Swine Influenza*. 2012/05/09 edn. Richt JA, Webby RJ, eds. Berlin, Heidelberg, Springer 2012: 85-112.

Detmer SE, Patnayak DP, Jiang Y, Gramer MR, Goyal SM. Detection of influenza A virus in porcine oral fluid samples. *J Vet Diagn Invest* 2011; 23: 241-247.

Diehl JR, Day BN. Effect of prostaglandin F2 α on luteal function in swine. *J Anim Sci* 1974; 39: 392-396.

Donis RO. Orthomyxoviruses. In: *Fenner's Veterinary Virology*. MacLachlan NJ, Dubovi EJ, eds. London, Elsevier 2017: 392-410.

Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4171-4175.

Duesberg PH. The RNA of influenza virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968; 59: 930-937.

Dulyachai W, Makkoch J, Rianthavorn P, Changpinyo M, Prayangprecha S, Payungporn S, Tantilertcharoen R, Kitikoon P, Poovorawan Y. Perinatal pandemic (H1N1) 2009 infection, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 343-344.

Dürrwald R, Krumbholz A, Baumgarte S, Schlegel M, Vahlenkamp TW, Selbitz HJ, Wutzler P, Zell R. Swine influenza A vaccines, pandemic (H1N1) 2009 virus, and cross-reactivity. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1029-1030.

Dürrwald R, Schlegel M. Efficient protection of a swine pandemic H1N1 influenza virus vaccine against the newly emerged H1N2 pandemic virus reassortant. 5th European Symposium of Porcine Health Management. Edinburgh, UK 2013: 65.

Dyck G, Swierstra E. Causes of piglet death from birth to weaning. *Can J Anim Sci* 1987; 67: 543-547.

Easterday BC. The epidemiology and ecology of swine influenza as a zoonotic disease. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1980; 3: 105-109.

Edwards S, Cantley TC, Rottinghaus GE, Osweiler GD, Day BN. The effects of zearalenone on reproduction in swine. 1. The relationship between ingested zearalenone dose and anestrus in nonpregnant, sexually mature gilts. *Theriogenology* 1987; 28: 43-49.

Edwards S. Perinatal mortality in the pig: environmental or physiological solutions? *Livest Prod Sci* 2002; 78: 3-12.

Eissen J, Apeldoorn E, Kanis E, Verstegen M, De Greef K. The importance of a high feed intake during lactation of primiparous sows nursing large litters. *J Anim Sci* 2003; 81: 594-603.

Ellis W. Leptospirosis. In: *Diseases of Swine*. 9th edn. Straw B, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor D, eds. Blackwell Publishing 2006: 691-700.

European Medicines Agency, RespiPorc FLUpan H1N1 2017; 20.06.2017: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/medicines/003993/vet_med_000345.jsp&mid=WC0b01ac058001fa1c. Accessed 26.02.2018.

Fablet C, Marois-Créhan C, Simon G, Grasland B, Jestin A, Kobisch M, Madec F, Rose N. Infectious agents associated with respiratory diseases in 125 farrow-to-finish pig herds: a cross-sectional study. *Vet Microbiol* 2012; 157: 152-163.

Ferrari M, Scalvini A, Losio MN, Corradi A, Soncini M, Bignotti E, Milanese E, Ajmone-Marsan P, Barlati S, Bellotti D, Tonelli M. Establishment and characterization of two new pig cell lines for use in virological diagnostic laboratories. *J Virol Methods* 2003; 107: 205-212.

Foisnet A, Farmer C, David C, Quesnel H. Relationships between colostrum production by primiparous sows and sow physiology around parturition. *J Anim Sci* 2010; 88: 1672-1683.

Forgie SE, Keenlside J, Wilkinson C, Webby R, Lu P, Sorensen O, Fonseca K, Barman S, Rubrum A, Stigger E. Swine outbreak of pandemic influenza A virus on a canadian research farm supports human-to-swine transmission. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 10-18.

Fouchier RA, Munster V, Wallensten A, Bestebroer TM, Herfst S, Smith D, Rimmelzwaan GF, Olsen B, Osterhaus AD. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J Virol* 2005; 79: 2814-2822.

Fouchier RAM, Bestebroer TM, Herfst S, Van der Kemp L, Rimmelzwaan GF, Osterhaus A. Detection of influenza A viruses from different species by PCR amplification of conserved sequences in the matrix gene. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4096-4101.

Fraser D, Kramer D, Pajor E, Weary D. Conflict and cooperation: sociobiological principles and the behaviour of pigs. *Appl Anim Behav Sci* 1995; 44: 139-157.

Freidl G, Meijer A, de Bruin E, de Nardi M, Munoz O, Capua I, Breed A, Harris K, Hill A, Kosmider R. Influenza at the animal-human interface: a review of the literature for virological evidence of human infection with swine or avian influenza viruses other than A (H5N1). *Euro Surveill* 2014; 19: 8-26.

Friedrich-Loeffler-Institut (FLI). Tiergesundheitsjahresbericht 2016. Greifswald - Insel Riems 2017: 34.

Gambaryan AS, Robertson JS, Matrosovich MN. Effects of egg-adaptation on the receptor-binding properties of human influenza A and B viruses. *Virology* 1999; 258: 232-239.

Gardner IA, Hird DW, Franti CE. Neonatal survival in swine: effects of low birth weight and clinical disease. *Am J Vet Res* 1989; 50: 792-797.

Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, Sessions WM, Xu XY, Skepner E, Deyde V, Okomo-Adhiambo M, Gubareva L, Barnes J, Smith CB, Emery SL, Hillman MJ, Rivaller P, Smagala J, de Graaf M, Burke DF, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009; 325: 197-201.

Gauger PC, Loving CL, Khurana S, Lorusso A, Perez DR, Kehrli ME, Jr., Roth JA, Golding H, Vincent AL. Live attenuated influenza A virus vaccine protects against A(H1N1)pdm09 heterologous challenge without vaccine associated enhanced respiratory disease. *Virology* 2014; 471: 93-104.

Gaush CR, Smith TF. Replication and plaque assay of influenza virus in an established line of canine kidney cells. *Appl Microbiol* 1968; 16: 588-594.

Gill P. Managing reproduction - critical control points in exceeding 30 pigs per sow per year. *Proceedings of the London swine conference* 2007: 171-184.

Ginsberg M, Hopkins J, Maroufi A, Dunne G, Sunega DR, Giessick J, McVay P, Lopez K, Kriner P, Lopez K, Munday S, Harriman K, Sun B, Chavez G, Hatch D, Schechter R, Vugia D, Louie J, Chung W, Pascoe N, et al. Swine influenza A (H1N1) infection in two children. In: *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention 2009: 1-3.

Girard MP, Tam JS, Assossou OM, Kieny MP. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review. *Vaccine* 2010; 28: 4895-4902.

Goodell CK, Prickett J, Kittawornrat A, Zhou F, Rauh R, Nelson W, O'Connell C, Burrell A, Wang C, Yoon KJ, Zimmerman JJ. Probability of detecting influenza A virus subtypes H1N1 and H3N2 in individual pig nasal swabs and pen-based oral fluid specimens over time. *Vet Microbiol* 2013; 166: 450-460.

Goodell CK, Prickett J, Kittawornrat A, Johnson J, Zhang J, Wang C, Zimmerman JJ. Evaluation of screening assays for the detection of influenza A virus serum antibodies in swine. *Transbound Emerg Dis* 2014; 63: 24-35.

Gorman OT, Bean WJ, Kawaoka Y, Webster RG. Evolution of the nucleoprotein gene of influenza A virus. *J Virol* 1990; 64: 1487-1497.

Gourreau JM, Kaiser C, Madec F, Labie J, Vannier P, Aymard M, Vigouroux A, Salingardes F. Passage du virus grippal par la voie transplacentaire chez le porc, dans les conditions naturelles. *Annales de l'Institut Pasteur/Virologie* 1985; 136: 55-63.

Griessler A, Voglmayr T, Holzheu M, Werner-Tutschku M. *Schweinekrankheiten*. Leopold Stocker Verlag, Graz, (2008) 215.

Grøntvedt CA, Er C, Gjerset B, Germundsson A, Framstad T, Brun E, Jorgensen A, Lium B. Clinical impact of infection with pandemic influenza (H1N1) 2009 virus in naive nucleus and multiplier pig herds in Norway. *Influenza Res Treat* 2011; 2011: 1-6.

Grosse Beilage E, Nathues H, Grummer B, Hartung J, Kamphues J, Kietzmann M, Rohde J, Spindler B, Weissenböck H. Diagnostik, Prophylaxe und Therapie von Atemwegserkrankungen in Schweinebeständen. In: *Diagnostik und Gesundheitsmanagement im Schweinebestand*. Grosse Beilage E, Wendt M, eds. Stuttgart, Eugen Ulmer KG 2013: 200-270.

Grosse Beilage E. Klinische Untersuchung von Schweinebeständen. In: *Diagnostik und Gesundheitsmanagement im Schweinebestand*. Grosse Beilage E, Wendt M, eds. Stuttgart, Eugen Ulmer KG 2013: 15-52.

Haesebrouck F, Pensaert MB. Effect of intratracheal challenge of fattening pigs previously immunized with an inactivated influenza H1N1 vaccine. *Vet Microbiol* 1986; 11: 239-249.

Haines DM, Chelack BJ. Technical considerations for developing enzyme immunohistochemical staining procedures on formalin-fixed paraffin-embedded tissues for diagnostic pathology. *J Vet Diagn Invest* 1991; 3: 101-112.

Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, Liu F, Dong L, DeVos JR, Gargiullo PM. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361: 1945-1952.

Harder TC, Beilage EG, Lange E, Meiners C, Dohring S, Pesch S, Noe T, Grund C, Beer M, Starick E. Expanded cocirculation of stable subtypes, emerging lineages, and new sporadic reassortants of porcine influenza viruses in swine populations in northwest Germany. *J Virol* 2013; 87: 10460-10476.

Hause BM, Ducatez M, Collin EA, Ran ZG, Liu RX, Sheng ZZ, Armien A, Kaplan B, Chakravarty S, Hoppe AD, Webby RJ, Simonson RR, Li F. Isolation of a novel swine influenza virus from Oklahoma in 2011 which is distantly related to human influenza C viruses. *PLoS Pathog* 2013; 9: 1-11.

Hause BM, Collin EA, Liu RX, Huang B, Sheng ZZ, Lu WX, Wang D, Nelson EA, Li F. Characterization of a novel influenza virus in cattle and swine: proposal for a new genus in the Orthomyxoviridae family. *MBio* 2014; 5: 1-10.

Hazeleger W, Soede N, Kemp B. The effect of feeding strategy during the pre-follicular phase on subsequent follicular development in the pig. *Domestic animal endocrinology* 2005; 29: 362-370.

Hedderich J, Sachs L. *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. Springer, Berlin, Heidelberg, (2016) 891.

Hemmink JD, Morgan SB, Aramouni M, Everett H, Salguero FJ, Canini L, Porter E, Chase-Topping M, Beck K, Mac Loughlin R, Carr BV, Brown IH, Bailey M, Woolhouse M, Brookes SM, Charleston B, Tchilian E. Distinct immune responses and virus shedding in pigs following aerosol, intra-nasal and contact infection with pandemic swine influenza A virus, A(H1N1)09. *Vet Res* 2016; 47: 1-15.

Hemsworth P, Barnett J, Hansen C. The influence of handling by humans on the behaviour, reproduction and corticosteroids of male and female pigs. *Appl Anim Behav Sci* 1986; 15: 303-314.

Henritzi D, Zhao N, Starick E, Simon G, Krog JS, Larsen LE, Reid SM, Brown IH, Chiapponi C, Foni E, Wacheck S, Schmid P, Beer M, Hoffmann B, Harder TC. Rapid detection and subtyping of european swine influenza viruses in porcine clinical samples by haemagglutinin- and neuraminidase-specific tetra- and triplex real-time RT-PCRs. *Influenza Other Respir Viruses* 2016; 10: 504-517.

Henritzi D, Harder T. Ordnung, Chaos und Neuordnung: Entwicklungen der Sub- und Genotypen porciner Influenzaviren in Deutschland und Europa. 9. Leipziger Tierärztekongress. Leipzig 2018: 88-91.

Herz C, Stavnezer E, Krug RM, Gurney T. Influenza virus, an RNA virus, synthesizes its messenger RNA in the nucleus of infected cells. *Cell* 1981; 26: 391-400.

Hinshaw V, Webster R, Turner B. Novel influenza A viruses isolated from Canadian feral ducks: including strains antigenically related to swine influenza (Hsw1N1) viruses. *J Gen Virol* 1978; 41: 115-127.

Hinshaw V, Bean W, Webster R, Rehg J, Fiorelli P, Early G, Geraci J, St Aubin D. Are seals frequently infected with avian influenza viruses? *J Virol* 1984; 51: 863-865.

Hinshaw V, Bean W, Geraci J, Fiorelli P, Early G, Webster R. Characterization of two influenza A viruses from a pilot whale. *J Virol* 1986; 58: 655-656.

Hoffmann B, Harder T, Lange E, Kalthoff D, Reimann I, Grund C, Oehme R, Vahlenkamp TW, Beer M. New real-time reverse transcriptase polymerase chain reactions facilitate detection and differentiation of novel A/H1N1 influenza virus in porcine and human samples. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr* 2010; 123: 286-292.

Holyoake P, Kirkland P, Davis R, Arzey K, Watson J, Lunt R, Wang J, Wong F, Moloney B, Dunn S. The first identified case of pandemic H1N1 influenza in pigs in Australia. *Aust Vet J* 2011; 89: 427-431.

Horne RW, Waterson AP, Wildy P, Farnham AE. The structure and composition of the Myxoviruses. 1. Electron microscope studies of the structure of Myxovirus particles by negative staining techniques. *Virology* 1960; 11: 79-98.

Howden KJ, Brockhoff EJ, Caya FD, McLeod LJ, Lavoie M, Ing JD, Bystrom JM, Alexandersen S, Pasick JM, Berhane Y, Morrison ME, Keenlside JM, Laurendeau S, Rohonczy EB. An investigation into human pandemic influenza virus (H1N1) 2009 on an Alberta swine farm. *Can Vet J* 2009; 50: 1153-1161.

Huang TS, Palese P, Krystal M. Determination of influenza virus proteins required for genome replication. *J Virol* 1990; 64: 5669-5673.

International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV 9th Report 2015: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/negative-sense-rna-viruses-2011/w/negrna_viruses/209/orthomyxoviridae. Accessed 26.02.2018.

Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, Chakraverty P, Brown DWG, Boon ACM, Zambon MC. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1282-1289.

Ito T, Couceiro J, Kelm S, Baum LG, Krauss S, Castrucci MR, Donatelli I, Kida H, Paulson JC, Webster RG, Kawaoka Y. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998; 72: 7367-7373.

Janke BH. Clinicopathological features of swine influenza. In: *Swine Influenza*. Richt JA, Webby RJ, eds. Berlin, Springer-Verlag Berlin 2013: 69-83.

Johnson RK, Nielsen MK, Casey DS. Responses in ovulation rate, embryonal survival, and litter traits in swine to 14 generations of selection to increase litter size. *J Anim Sci* 1999; 77: 541-557.

Kanmaz G, Erdevi Ö, Oğuz ŞS, Uraş N, Dilmen U. Transplacental transmission of influenza A (H1N1) virus-is it really possible? *Türk J Pediatr* 2012; 54: 92.

Karasin AI, Olsen CW, Anderson GA. Genetic characterization of an H1N2 influenza virus isolated from a pig in Indiana. *J Clin Microbiol* 2000a; 38: 2453-2456.

Karasin AI, Brown IH, Carman S, Olsen CW. Isolation and characterization of H4N6 avian influenza viruses from pigs with pneumonia in Canada. *J Virol* 2000b; 74: 9322-9327.

Karniychuk UU, Saha D, Geldhof M, Vanhee M, Cornillie P, Van den Broeck W, Nauwynck HJ. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) causes apoptosis during its replication in fetal implantation sites. *Microbial Pathogenesis* 2011; 51: 194-202.

Kawaoka Y, Bordwell E, Webster R. Intestinal replication of influenza A viruses in two mammalian species. *Arch Virol* 1987; 93: 303-308.

Khatri M, Dwivedi V, Krakowka S, Manickam C, Ali A, Wang LY, Qin ZM, Renukaradhya GJ, Lee CW. Swine influenza H1N1 virus induces acute inflammatory immune responses in pig lungs: a potential animal model for human H1N1 influenza virus. *J Virol* 2010; 84: 11210-11218.

Kim W-I, Wu W-H, Janke B, Yoon K-J. Characterization of the humoral immune response of experimentally infected and vaccinated pigs to swine influenza viral proteins. *Arch Virol* 2006; 151: 23-36.

Kimmel G, Cuff J, Kimmel C, Heredia D, Tudor N, Silverman P. Embryonic development in vitro following short-duration exposure to heat. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 1993; 47: 243-251.

Kirkwood RN, Althouse GC, Yaeger MJ, Carr J, Almond GW. Diseases of the reproductive system. In: *Diseases of Swine*. 10th edn. Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, eds. Wiley-Blackwell 2012: 329-347.

Klenk HD, Rott R, Orlich M, Blodorn J. Activation of influenza A viruses by trypsin treatment. *Virology* 1975; 68: 426-439.

Klingeborn B, Englund L, Rott R, Juntti N, Rockborn G. An avian influenza A virus killing a mammalian species - the mink. *Arch Virol* 1985; 86: 347-351.

Kluge JP, Mare CJ. Swine pseudorabies: abortion, clinical disease, and lesions in pregnant gilts infected with pseudorabies virus (Aujeszky's disease). *Am J Vet Res* 1974; 35: 991-995.

Koketsu Y, Dial GD. Interactions between the associations of parity, lactation length, and weaning-to-conception interval with subsequent litter size in swine herds using early weaning. *Prev Vet Med* 1998; 37: 113-120.

Kothalawala H, Toussaint M, Gruys E. An overview of swine influenza. *Vet Q* 2006; 28: 45-53.

Kridli RT, Khalaj K, Bidarimath M, Tayade C. Placentation, maternal-fetal interface, and conceptus loss in swine. *Theriogenology* 2016; 85: 135-144.

Krog JS, Hjulsager CK, Larsen MA, Larsen LE. Triple-reassortant influenza A virus with H3 of human seasonal origin, NA of swine origin, and internal A (H1N1) pandemic 2009 genes is established in danish pigs. *Influenza Other Respir Viruses* 2017; 11: 298-303.

Kuntz-Simon G, Madec F. Genetic and antigenic evolution of swine influenza viruses in europe and evaluation of their zoonotic potential. *Zoonoses Public Health* 2009; 56: 310-325.

Kwit K, Pomorska-Mol M, Markowska-Daniel I. The influence of experimental infection of gilts with swine H1N2 influenza A virus during the second month of gestation on the course of pregnancy, reproduction parameters and clinical status. *BMC Vet Res* 2014; 10: 1-12.

Kwit K, Pomorska-Mol M, Markowska-Daniel I. Pregnancy outcome and clinical status of gilts following experimental infection by H1N2, H3N2 and H1N1pdm09 influenza A viruses during the last month of gestation. *Arch Virol* 2015; 160: 2415-2425.

Kyriakis C, Brown I, Foni E, Kuntz-Simon G, Maldonado J, Madec F, Essen S, Chiapponi C, Van Reeth K. Virological surveillance and preliminary antigenic characterization of influenza viruses in pigs in five european countries from 2006 to 2008. *Zoonoses Public Health* 2011; 58: 93-101.

Kyriakis CS, Olsen CW, Carman S, Brown IH, Brookes SM, Van Doorselaere J, Van Reeth K. Serologic cross-reactivity with pandemic (H1N1) 2009 virus in pigs, Europe. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 96-99.

Kyriakis CS, Rose N, Foni E, Maldonado J, Loeffen WLA, Madec F, Simon G, Van Reeth K. Influenza A virus infection dynamics in swine farms in Belgium, France, Italy and Spain, 2006-2008. *Vet Microbiol* 2013; 162: 543-550.

Lamb RA, Choppin PW. The gene structure and replication of influenza virus. *Annu Rev Biochem* 1983; 52: 467-506.

Landolt GA, Karasin AI, Phillips L, Olsen CW. Comparison of the pathogenesis of two genetically different H3N2 influenza A viruses in pigs. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1936-1941.

Landolt GA, Karasin AI, Hofer C, Mahaney J, Svaren J, Olsen CW. Use of real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction assay and cell culture methods for detection of swine influenza A viruses. *Am J Vet Res* 2005; 66: 119-124.

Lange E, Kalthoff D, Blohm U, Teifke JP, Breithaupt A, Maresch C, Starick E, Fereidouni S, Hoffmann B, Mettenleiter TC, Beer M, Vahlenkamp TW. Pathogenesis and transmission of the novel swine-origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs. *J Gen Virol* 2009; 90: 2119-2123.

Lange J, Groth M, Schlegel M, Krumbholz A, Wiczorek K, Ulrich R, Köppen S, Schulz K, Appl D, Selbitz H-J, Sauerbrei A, Platzer M, Zell R, Dürrwald R. Reassortants of the pandemic (H1N1) 2009 virus and establishment of a novel porcine H1N2 influenza virus, lineage in Germany. *Vet Microbiol* 2013; 167: 345-356.

Laver WG, Valentine RC. Morphology of the isolated hemagglutinin and neuraminidase subunits of influenza Virus. *Virology* 1969; 38: 105-119.

Le Dividich J, Herpin P, Rosario-Ludovino RM. Utilization of colostral energy by the newborn pig. *J Anim Sci* 1994; 72: 2082-2089.

Le Floc'h N, Jondreville C, Matte JJ, Seve B. Importance of sanitary environment for growth performance and plasma nutrient homeostasis during the post-weaning period in piglets. *Arch Anim Nutr* 2006; 60: 23-34.

Lee JH, Gramer MR, Joo HS. Efficacy of swine influenza A virus vaccines against an H3N2 virus variant. *Can J Vet Res* 2007; 71: 207-212.

Leman AD, Cropper M, Rodeffer HE. Infectious swine reproductive diseases. *Theriogenology* 1974; 2: 149-160.

Leuwerke B, Kitikoon P, Evans R, Thacker E. Comparison of three serological assays to determine the cross-reactivity of antibodies from eight genetically diverse US swine influenza viruses. *J Vet Diagn Invest* 2008; 20: 426-432.

Li Q, Sun X, Li Z, Liu Y, Vavricka CJ, Qi J, Gao GF. Structural and functional characterization of neuraminidase-like molecule N10 derived from bat influenza A virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 18897-18902.

Littauer EQ, Esser ES, Antao OQ, Vassilieva EV, Compans RW, Skountzou I. H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS Pathog* 2017; 13: 1-27.

Lium B, Zerihun AM, Er C. The surveillance and control programme for specific viral infections in swine herds in Norway 2012. In: Surveillance and control programmes for terrestrial and aquatic animals in Norway. Annual Report. Norwegian Veterinary Institute ed. Oslo 2013: 1-8.

Loeffen W, Stockhofe N, Weesendorp E, van Zoelen-Bos D, Heutink R, Quak S, Goovaerts D, Heldens J, Maas R, Moormann R. Efficacy of a pandemic (H1N1) 2009 virus vaccine in pigs against the pandemic influenza virus is superior to commercially available swine influenza vaccines. *Vet Microbiol* 2011; 152: 304-314.

Loeffen WLA, Kamp EM, Stockhofe-Zurwieden N, van Nieuwstadt A, Bongers JH, Hunneman WA, Elbers ARW, Baars J, Nell T, van Zuderveld FG. Survey of infectious agents involved in acute respiratory disease in finishing pigs. *Vet Rec* 1999; 145: 123-129.

Loeffen WLA, Heinen PP, Bianchi ATJ, Hunneman WA, Verheijden JHM. Effect of maternally derived antibodies on the clinical signs and immune response in pigs after primary and secondary infection with an influenza H1N1 virus. *Vet Immunol Immunop* 2003; 92: 23-35.

Lombardo T, Dotti S, Renzi S, Ferrari M. Susceptibility of different cell lines to avian and swine influenza viruses. *J Virol Methods* 2012; 185: 82-88.

Lucia T, Correa MN, Deschamps JC, Bianchi I, Donin MA, Machado AC, Meincke W, Matheus JEM. Risk factors for stillbirths in two swine farms in the south of Brazil. *Prev Vet Med* 2002; 53: 285-292.

Ma W, Vincent AL, Lager KM, Janke BH, Henry SC, Rowland RRR, Hesse RA, Richt JA. Identification and characterization of a highly virulent triple reassortant H1N1 swine influenza virus in the United States. *Virus Genes* 2009; 40: 28-36.

Ma W, Belisle SE, Mosier D, Li X, Stigger-Rosser E, Liu Q, Qiao C, Elder J, Webby R, Katze MG. 2009 pandemic H1N1 influenza virus causes disease and upregulation of genes related to inflammatory and immune responses, cell death, and lipid metabolism in pigs. *J Virol* 2011; 85: 11626-11637.

Ma W, García-Sastre A, Schwemmle M. Expected and unexpected features of the newly discovered bat influenza A-like viruses. *PLoS Pathog* 2015; 11: 1-6.

Madec F, Kaiser C, Gourreau JM, Martinatbotte F. Pathological consequences of a severe outbreak of swine influenza (H1N1 Virus) in the non-immune sow at the beginning of pregnancy, under natural conditions. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1989; 12: 17-27.

Maes D, Deluyker H, Verdonck M, Castryck F, Miry C, Vrijens B, De Kruif A. Herd factors associated with the seroprevalences of four major respiratory pathogens in slaughter pigs from farrow-to-finish pig herds. *Vet Res* 2000; 31: 313-327.

Marchant JN, Rudd AR, Mendl MT, Broom DM, Meredith MJ, Corning S, Simmins PH. Timing and causes of piglet mortality in alternative and conventional farrowing systems. *Vet Rec* 2000; 147: 209-214.

Martin K, Helenius A. Transport of incoming influenza virus nucleocapsids into the nucleus. *J Virol* 1991; 65: 232-244.

Martineau G, Farmer C, Peltoniemi O. Mammary system. In: *Diseases of Swine*. 10th edn. Zimmerman J, Karriker L, Ramirez A, Schwartz K, Stevenson G, eds. Wiley-Blackwell 2012: 270-293.

Mastin A, Alarcon P, Pfeiffer D, Wood J, Williamson S, Brown I, Wieland B, Consortium C. Prevalence and risk factors for swine influenza virus infection in the english pig population. *PLoS Curr* 2011; 3: 1-14.

Mateusen B, Maes D, Van Soom A, Lefebvre D, Nauwynck H. Effect of a porcine circovirus type 2 infection on embryos during early pregnancy. *Theriogenology* 2007; 68: 896-901.

McNitt J, First N. Effects of 72 - hour heat stress on semen quality in boars. *International journal of biometeorology* 1970; 14: 373-380.

Meguro H, Bryant JD, Torrence AE, Wright PF. Canine kidney cell line for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 1979; 9: 175-179.

Meiners C, Loesken S, Doebling S, Starick E, Pesch S, Maas A, Noe T, Beer M, Harder T, Beilage EG. Field study on swine influenza virus (SIV) infection in weaner pigs and sows. *Tierärztl Prax Ausg Grosstiere Nutztiere* 2014; 42: 351-359.

Miwa Y, Piao FZ, Goto H, Noro S. Isolation of human (H3N2) influenza virus and prevalence of the virus-antibody in swine. *Nihon Juigaku Zasshi* 1987; 49: 1168-1170.

Moreno A, Di Trani L, Alborali L, Vaccari G, Barbieri I, Falcone E, Sozzi E, Puzelli S, Ferri G, Cordioli P. First pandemic H1N1 outbreak from a pig farm in Italy. *Open Virol J* 2010; 4: 52-56.

Moreno A, Di Trani L, Faccini S, Vaccari G, Nigrelli D, Boniotti MB, Falcone E, Boni A, Chiapponi C, Sozzi E, Cordioli P. Novel H1N2 swine influenza reassortant strain in pigs derived from the pandemic H1N1/2009 virus. *Vet Microbiol* 2011; 149: 472-477.

Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring. *Epidemiology* 2005; 16: 216-219.

Morgan C, Rose HM, Moore DH. Structure and development of viruses observed in the electron microscope: III influenza virus. J Exp Med 1956; 104: 171-182.

Mori M, Bakinahe R, Vannoorenberghe P, Maris J, de Jong E, Tignon M, Marin M, Desqueper D, Fretin D, Behaeghel I. Reproductive disorders and Leptospirosis: a case study in a mixed-species farm (cattle and swine). Vet Sci 2017; 4: 1-9.

Möstl E. Spezielle Endokrinologie. In: Physiologie der Haustiere. 4 edn. Von Engelhardt W, ed. Stuttgart, Enke Verlag 2015: 515-534.

Mueller E, Knocke K, Willers H, Jochims R. Über das Auftreten der Schweineinfluenza in Norddeutschland. Prakt Tierarzt 1981: 669-673.

Mukherjee A, Nayak MK, Dutta S, Panda S, Satpathi BR, Chawla-Sarkar M. Genetic characterization of circulating 2015 A(H1N1)pdm09 influenza viruses from eastern India. PLoS One 2016; 11: 1-14.

Myers K, Olsen C, Gray G. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. Clin Infect Dis 2007; 44: 1084-1088.

Nakamura RM, Easterday BC, Pawlisch R, Walker G. Swine influenza: epizootiological and serological studies. Bull World Health Organ 1972; 47: 481-487.

Nathues H, große Beilage E. Labordiagnostik an Probenmaterial aus Schweinebeständen. Tierärztl Prax Ausg Grosstiere Nutztiere 2010; 38: 57-64.

Nathues H, Grummer B, Rohde J, grosse Beilage E. Labordiagnostik an Probenmaterial aus Schweinebeständen. In: Diagnostik und Gesundheitsmanagement im Schweinebestand. Grosse Beilage E, Wendt M, eds. Stuttgart, Eugen Ulmer KG 2013: 132-150.

Nelson MI, Vincent AL. Reverse zoonosis of influenza to swine: new perspectives on the human–animal interface. *Trends Microbiol* 2015; 23: 142-153.

Nelson MI, Stratton J, Killian ML, Janas-Martindale A, Vincent AL. Continual reintroduction of human pandemic H1N1 influenza A viruses into swine in the United States, 2009 to 2014. *J Virol* 2015; 89: 6218-6226.

Niswander KR, Gordon MJ. The women and their pregnancies: the collaborative perinatal study of the national institute of neurological diseases and stroke. WB Saunders Company, Philadelphia, (1972) 540.

Octaviani CP, Ozawa M, Yamada S, Goto H, Kawaoka Y. High level of genetic compatibility between swine-origin H1N1 and highly pathogenic avian H5N1 influenza viruses. *J Virol* 2010; 84: 10918-10922.

Olanratmanee E-o, Kunavongkrit A, Tummaruk P. Impact of porcine epidemic diarrhea virus infection at different periods of pregnancy on subsequent reproductive performance in gilts and sows. *Anim Reprod Sci* 2010; 122: 42-51.

Onno M, Jestin A, Vannier P, Kaiser C. Diagnosis of swine influenza with an immunofluorescence technique using monoclonal antibodies. *Vet Q* 1990; 12: 251-254.

Opriessnig T, Gimenez-Lirola LG, Halbur PG. Polymicrobial respiratory disease in pigs. *Anim Health Res Rev* 2011; 12: 133-148.

Ottis K, Sidoli L, Bachmann P, Webster R, Kaplan M. Human influenza A viruses in pigs: isolation of a H3N2 strain antigenically related to A/England/42/72 and evidence for continuous circulation of human viruses in the pig population. *Arch Virol* 1982; 73: 103-108.

Pastorelli H, Le Floc'h N, Merlot E, Meunier-Salaün MC, van Milgen J, Montagne L. Sanitary housing conditions modify the performance and behavioural response of weaned pigs to feed- and housing-related stressors. *Animal* 2012; 6: 1811-1820.

Paul-Ehrlich-Institut, Schweineimpfstoffe 2017; 30.01.2018: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-tiere/schweine/schweine-node.html>. Accessed 26.02.2018.

Peiris J, Guan Y, Markwell D, Ghose P, Webster R, Shortridge K. Cocirculation of avian H9N2 and contemporary "human" H3N2 influenza A viruses in pigs in southeastern China: potential for genetic reassortment? *J Virol* 2001; 75: 9679-9686.

Peltoniemi O, Easton B, Love R, Klupiec C, Evans G. Effect of chronic treatment with a GnRH agonist (Goserelin) on LH secretion and early pregnancy in gilts. *Anim Reprod Sci* 1995; 40: 121-133.

Peltoniemi O, Bjorkman S, Maes D. Reproduction of group-housed sows. *Porcine health management* 2016; 2: 1-6.

Pensaert M, Ottis K, Vandeputte J, Kaplan MM, Bachmann PA. Evidence for the natural transmission of influenza A virus from wild ducks to swine and its potential importance for man. *Bull World Health Organ* 1981; 59: 75-78.

Pescador CA, Oliveira ECd, Gomes MJP, Bandarra PM, Leal JdS, Pedroso PMO, Corbellini LG, Driemeier D. Skin lesions caused by *Erysipelothrix rhusiopathiae* in an aborted swine-fetus. *Ciência Rural* 2007; 37: 1475-1479.

Petrie SM, Guarnaccia T, Laurie KL, Hurt AC, McVernon J, McCaw JM. Reducing uncertainty in within-host parameter estimates of influenza infection by measuring both infectious and total viral load. *PLoS One* 2013; 8: 1-12.

Pinto LH, Holsinger LJ, Lamb RA. Influenza virus M2 protein has ion channel activity. *Cell* 1992; 69: 517-528.

Plonait H. Fortpflanzungsphysiologie und Gynäkologie der Sau. In: Lehrbuch der Schweinekrankheiten. Waldmann K-H, Wendt M, eds. Stuttgart, Parey Verlag 2004: 399-470.

Polson D, Dial G, Marsh W. A biological and financial characterization of non-productive days. *Prev Vet Med* 1993; 16: 51-53.

Pomorska-Mol M, Dors A, Kwit K, Czyzewska-Dors E, Pejsak Z. Coinfection modulates inflammatory responses, clinical outcome and pathogen load of H1N1 swine influenza virus and *Haemophilus parasuis* infections in pigs. *BMC Vet Res* 2017; 13: 1-12.

Pons MW. A reexamination of influenza single-and double-stranded RNAs by gel electrophoresis. *Virology* 1976; 69: 789-792.

PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, Dey S, Erlebacher A, Fazleabas A, Fisher S, Golos T, Matzuk M, McCune JM. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nature immunology* 2015; 16: 328-334.

Rajao DS, Anderson TK, Gauger PC, Vincent AL. Pathogenesis and vaccination of influenza A virus in swine. In: Influenza Pathogenesis and Control - Vol I. Compans RW, Oldstone MBA, eds. Cham, Springer Int Publishing Ag 2014: 307-326.

Rajao DS, Walia RR, Campbell B, Gauger PC, Janas-Martindale A, Killian ML, Vincent AL. Reassortment between swine H3N2 and 2009 pandemic H1N1 in the United States resulted in influenza A viruses with diverse genetic constellations with variable virulence in pigs. J Virol 2017; 91: 1-12.

Ramirez A, Locke A. Herd evaluation. In: Diseases of Swine. 10th edn. Zimmerman J, Karriker L, Ramirez A, Schwartz K, Stevenson G, eds. Wiley-Blackwell 2012: 5-17.

Richardson JC, Akkina RK. NS2 protein of influenza virus is found in purified virus and phosphorylated in infected cells. Arch Virol 1991; 116: 69-80.

Richt JA, Lager KM, Janke BH, Woods RD, Webster RG, Webby RJ. Pathogenic and antigenic properties of phylogenetically distinct reassortant H3N2 swine influenza viruses cocirculating in the United States. J Clin Microbiol 2003; 41: 3198-3205.

Rogers GN, Paulson JC. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. Virology 1983; 127: 361-373.

Rogers GN, Dsouza BL. Receptor binding properties of human and animal H1 influenza virus isolates. Virology 1989; 173: 317-322.

Romagosa A, Allerson M, Gramer M, Joo HS, Deen J, Detmer S, Torremorell M. Vaccination of influenza a virus decreases transmission rates in pigs. Vet Res 2011; 42: 1-15.

Romagosa A, Gramer M, Joo HS, Torremorell M. Sensitivity of oral fluids for detecting influenza A virus in populations of vaccinated and non-vaccinated pigs. *Influenza Other Respir Viruses* 2012; 6: 110-118.

Rossman JS, Lamb RA. Influenza virus assembly and budding. *Virology* 2011; 411: 229-236.

Rüsse I. Frühgravidität, Implantation und Plazentation. In: *Lehrbuch der Embryologie der Haussäugetiere*. Rüsse I, Sinowatz F, eds. München, Fred Sinowatz Verlag 2015: 147-192.

Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle-cell anemia. *Science* 1985; 230: 1350-1354.

Salogni C, Lazzaro M, Giacomini E, Giovannini S, Zanoni M, Giuliani M, Ruggeri J, Pozzi P, Pasquali P, Boniotti MB. Infectious agents identified in aborted swine fetuses in a high-density breeding area: a three-year study. *J Vet Diagn Invest* 2016; 28: 550-554.

Schild GC, Oxford JS, de Jong JC, Webster RG. Evidence for host-cell selection of influenza virus antigenic variants. *Nature* 1983; 303: 706-709.

Schlederer J, Vogel S, Humer E, Schneeberger W. Jahreszeitlicher Verlauf und Einfluss betrieblicher Faktoren auf die Umrauschquoten in den Sauenbeständen einer österreichischen Erzeugergemeinschaft. *Die Bodenkultur* 2013; 65: 1-2.

Schnurrbusch U. Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung weiblicher Tiere. In: *Schweinekrankheiten*. Loeffler K, Strauch D, eds. Stuttgart, Eugen Ulmer KG 2006: 179-305.

Scholtissek C, Bürger H, Bachmann PA, Hannoun C. Genetic relatedness of hemagglutinins of the H1 subtype of influenza A viruses isolated from swine and birds. *Virology* 1983; 129: 521-523.

Scholtissek C, Burger H, Kistner O, Shortridge KF. The nucleoprotein as a possible major factor in determining host specificity of influenza H3N2 Viruses. *Virology* 1985; 147: 287-294.

Shaw M, Palese P. Orthomyxoviridae. In: Fields Virology. Knipe DM, Howley PM, eds. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2013: 1151-1185.

Shope RE. Serological evidence for the occurrence of infection with human influenza virus in swine. *J Exp Med* 1938; 67: 739-748.

Simon-Grifé M, Martín-Valls GE, Vilar MJ, García-Bocanegra I, Mora M, Martín M, Mateu E, Casal J. Seroprevalence and risk factors of swine influenza in Spain. *Vet Microbiol* 2011; 149: 56-63.

Simon-Grifé M, Martín-Valls GE, Vilar MJ, Busquets N, Mora-Salvatierra M, Bestebroer TM, Fouchier RA, Martín M, Mateu E, Casal J. Swine influenza virus infection dynamics in two pig farms; results of a longitudinal assessment. *Vet Res* 2012; 43: 24.

Simon G, Larsen LE, Durrwald R, Foni E, Harder T, Van Reeth K, Markowska-Daniel I, Reid SM, Dan A, Maldonado J, Huovilainen A, Billinis C, Davidson I, Agüero M, Vila T, Herve S, Breum SO, Chiapponi C, Urbaniak K, Kyriakis CS, et al. European surveillance network for influenza in pigs: surveillance programs, diagnostic tools and swine influenza virus subtypes identified in 14 European countries from 2010 to 2013. *PLoS One* 2014; 9: 1-21.

Skehel JJ, Wiley DC. Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin. *Annu Rev Biochem* 2000; 69: 531-569.

Smith GJD, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, Ma SK, Cheung CL, Raghvani J, Bhatt S, Peiris JSM, Guan Y, Rambaut A. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 2009; 459: 1122-1125.

Snoeck CJ, Abiola OJ, Sausy A, Okwen MP, Olubayo AG, Owoade AA, Muller CP. Serological evidence of pandemic (H1N1) 2009 virus in pigs, west and central Africa. *Vet Microbiol* 2015; 176: 165-171.

Spackman E, Senne DA, Myers TJ, Bulaga LL, Garber LP, Perdue ML, Lohman K, Daum LT, Suarez DL. Development of a real-time reverse transcriptase PCR assay for type A influenza virus and the avian H5 and H7 hemagglutinin subtypes. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3256-3260.

Spicer E, Driesen S, Fahy V, Horton B, Sims L, Jones R, Cutler R, Prime R. Causes of preweaning mortality on a large intensive piggery. *Aust Vet J* 1986; 63: 71-75.

Sprecher D, Leman A, Dziuk P, Cropper M, DeDecker M. Causes and control of swine stillbirths. *J Am Vet Med Assoc* 1974; 165: 698-701.

Stalder K, D'Allaire S, Drolet R, Abell C. Longevity in breeding animals. In: *Diseases of Swine*. 10th edn. Zimmerman J, Karriker L, Ramirez A, Schwartz K, Stevenson G, eds. Wiley-Blackwell 2012: 50-59.

Stallknecht D, Shane S. Host range of avian influenza virus in free-living birds. *Vet Res Commun* 1988; 12: 125-141.

Starick E, Lange E, Fereidouni S, Bunzenthall C, Hoveler R, Kuczka A, Beilage EG, Hamann HP, Klingelhofer I, Steinhauer D, Vahlenkamp T, Beer M, Harder T. Reassorted pandemic (H1N1) 2009 influenza A virus discovered from pigs in Germany. *J Gen Virol* 2011; 92: 1184-1188.

Stein TE, Dijkhuizen A, D'Allaire S, Morris RS. Sow culling and mortality in commercial swine breeding herds. *Prev Vet Med* 1990; 9: 85-94.

Šterzl J, Rejnek J, Trávníček J. Impermeability of pig placenta for antibodies. *Folia Microbiol* 1966; 11: 7-10.

Stevens J, Chen LM, Carney PJ, Garten R, Foust A, Le JH, Pokorny BA, Manojkumar R, Silverman J, Devis R, Rhea K, Xu XY, Bucher DJ, Paulson JC, Cox NJ, Klimov A, Donis RO. Receptor specificity of influenza A H3N2 viruses isolated in mammalian cells and embryonated chicken eggs. *J Virol* 2010; 84: 8287-8299.

Straw B, Dewey C, Wilson M. Differential diagnosis of disease. In: *Diseases of Swine*. 9th edn. Straw B, Zimmerman J, D'Allaire S, Taylor D, eds. Blackwell Publishing 2006: 241-286.

Strutzberg-Minder K, Boehmer J, Fischer S, Homuth M, Gomez-Duran O, Finger G, Genzow M. Monitoring influenza A virus infection in pigs by using a competitive enzyme-linked immunosorbent assay to detect virus antibodies in pen-based oral-fluid specimens. *J Swine Health Prod* 2015; 23: 126-131.

Sugita S, Yoshioka Y, Itamura S, Kanegae Y, Oguchi K, Gojobori T, Nerome K, Oya A. Molecular evolution of hemagglutinin genes of H1N1 swine and human influenza A viruses. *J Mol Evol* 1991; 32: 16-23.

Sun X, Shi Y, Lu X, He J, Gao F, Yan J, Qi J, Gao GF. Bat-derived influenza hemagglutinin H17 does not bind canonical avian or human receptors and most likely uses a unique entry mechanism. *Cell Rep* 2013; 3: 769-778.

Suriya R, Hassan L, Omar AR, Aini I, Tan CG, Lim YS, Kamaruddin MI. Seroprevalence and risk factors for influenza A viruses in pigs in peninsular Malaysia. *Zoonoses Public Health* 2008; 55: 342-351.

Suzuki Y, Ito T, Suzuki T, Holland RE, Jr., Chambers TM, Kiso M, Ishida H, Kawaoka Y. Sialic acid species as a determinant of the host range of influenza A viruses. *J Virol* 2000; 74: 11825-11831.

Swenson S, Vincent L, Lute B, Janke B, Lechtenberg K, Landgraf J, Schmitt B, Kinker D, McMillen J. A comparison of diagnostic assays for the detection of type A swine influenza virus from nasal swabs and lungs. *J Vet Diagn Invest* 2001; 13: 36-42.

Swenson SL, Foni E, Saito T, Brown I. Influenza A virus of swine. In: *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals* 2016. 7th edn. OIE World organisation for animal health, ed. 2015.

Takemae N, Harada M, Nguyen PT, Nguyen T, Nguyen TN, To TL, Nguyen TD, Pham VP, Le VT, Do HT. Vietnamese influenza A viruses of swine between 2010 and 2015: multiple introductions of A (H1N1) pdm09 viruses into the pig population and diversifying genetic constellations of enzootic IAV-S. *J Virol* 2016; 91: 1-18.

Tast A, Peltoniemi O, Virolainen J, Love R. Early disruption of pregnancy as a manifestation of seasonal infertility in pigs. *Anim Reprod Sci* 2002; 74: 75-86.

Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science* 1997; 275: 1793-1796.

Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Rev Biomed* 2006; 17: 69-79.

Taubenberger JK, Morens DM. Influenza: the once and future pandemic. *Public health rep* 2010; 125: 15-26.

Taylor D. Miscellaneous bacterial infections. In: *Diseases of Swine*. 10th edn. Zimmerman JJ, Karriker L, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW, eds. Wiley-Blackwell 2012: 866-881.

Thoma R, Guscetti F, Schiller I, Schmeer N, Corboz L, Pospischil A. Chlamydiae in porcine abortion. *Veterinary Pathology* 1997; 34: 467-469.

Tong S, Li Y, Rivailler P, Conrardy C, Castillo DA, Chen LM, Recuenco S, Ellison JA, Davis CT, York IA, Turmelle AS, Moran D, Rogers S, Shi M, Tao Y, Weil MR, Tang K, Rowe LA, Sammons S, Xu X, et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 4269-4274.

Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog* 2013; 9: 1-12.

Torremorell M, Allerson M, Corzo C, Diaz A, Gramer M. Transmission of influenza A virus in pigs. *Transbound Emerg Dis* 2012; 59: 68-84.

Town S, Patterson J, Pereira C, Gourley G, Foxcroft G. Embryonic and fetal development in a commercial dam-line genotype. *Anim Reprod Sci* 2005; 85: 301-316.

Trebbien R, Larsen LE, Viuff BM. Distribution of sialic acid receptors and influenza A virus of avian and swine origin in experimentally infected pigs. *Virology* 2011; 8: 1-14.

Truyen U. Folgen einer Virusinfektion für die Zelle. In: Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. 10 edn. Selbitz HJ, Truyen U, Valentin-Weigand P, eds. Stuttgart, Enke Verlag 2015: 409-417.

Vallet J, Miles J, Brown-Brandl T, Nienaber J. Proportion of the litter farrowed, litter size, and progesterone and estradiol effects on piglet birth intervals and stillbirths. *Anim Reprod Sci* 2010; 119: 68-75.

Van Alstine W. Respiratory system. In: Diseases of Swine. 10th edn. Zimmerman J, Karriker L, Ramirez A, Schwartz K, Stevenson G, eds. Wiley-Blackwell 2012: 348-362.

Van Poucke SG, Nicholls JM, Nauwynck HJ, Van Reeth K. Replication of avian, human and swine influenza viruses in porcine respiratory explants and association with sialic acid distribution. *Virology* 2010; 7: 1-14.

Van Reeth K, Nauwynck H, Pensaert M. Dual infections of feeder pigs with porcine reproductive and respiratory syndrome virus followed by porcine respiratory coronavirus or swine influenza virus: a clinical and virological study. *Vet Microbiol* 1996; 48: 325-335.

Van Reeth K, Nauwynck H. Proinflammatory cytokines and viral respiratory disease in pigs. *Vet Res* 2000; 31: 187-213.

Van Reeth K, Labarque G, De Clercq S, Pensaert M. Efficacy of vaccination of pigs with different H1N1 swine influenza viruses using a recent challenge strain and different parameters of protection. *Vaccine* 2001; 19: 4479-4486.

Van Reeth K, Van Gucht S, Pensaert M. Correlations between lung proinflammatory cytokine levels, virus replication, and disease after swine influenza virus challenge of vaccination-immune pigs. *Viral Immunol* 2002; 15: 583-594.

Van Reeth K, Brown I, Essen S, Pensaert M. Genetic relationships, serological cross-reaction and cross-protection between H1N2 and other influenza A virus subtypes endemic in european pigs. *Virus Res* 2004; 103: 115-124.

Van Reeth K. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk. *Vet Res* 2007; 38: 243-260.

Van Reeth K, Brown IH, Dürrwald R, Foni E, Labarque G, Lenihan P, Maldonado J, Markowska-Daniel I, Pensaert M, Pospisil Z. Seroprevalence of H1N1, H3N2 and H1N2 influenza viruses in pigs in seven european countries in 2002–2003. *Influenza Other Respir Viruses* 2008; 2: 99-105.

Van Reeth K, Brown I, Olsen C. Influenza virus. In: *Diseases of Swine*. 10th edn. Zimmerman J, Karriker L, Ramirez A, Schwartz K, Stevenson G, eds. Wiley-Blackwell 2012: 557-571.

Van Riel D, Munster V, De Wit E, Rimmelzwaan G, Fouchier R, Osterhaus A, Kuiken T. Human and avian influenza viruses target different cells in the lower respiratory tract of humans and other mammals. *Am J Pathol* 2007; 171: 1215-1223.

Vanderhaeghe C, Dewulf J, de Kruif A, Maes D. Non-infectious factors associated with stillbirth in pigs: a review. *Anim Reprod Sci* 2013; 139: 76-88.

Vannier P. Infectious causes of abortion in swine. *Reprod Domest Anim* 1999; 34: 367-376.

Vazquez-Cisneros C, Wilsmore AJ, Bollo E. Experimental infections of pregnant sows with ovine *Chlamydia psittaci* strains. *Vet Microbiol* 1994; 42: 383-387.

Vijaykrishna D, Smith GJD, Pybus OG, Zhu H, Bhatt S, Poon LLM, Riley S, Bahl J, Ma SK, Cheung CL, Perera RAPM, Chen H, Shortridge KF, Webby RJ, Webster RG, Guan Y, Peiris JSM. Long-term evolution and transmission dynamics of swine influenza A virus. *Nature* 2011; 473: 519-522.

Vincent A, Awada L, Brown I, Chen H, Claes F, Dauphin G, Donis R, Culhane M, Hamilton K, Lewis N. Review of influenza A virus in swine worldwide: a call for increased surveillance and research. *Zoonoses Public Health* 2014; 61: 4-17.

Vincent AL, Swenson SL, Lager KM, Gauger PC, Loiacono C, Zhang Y. Characterization of an influenza A virus isolated from pigs during an outbreak of respiratory disease in swine and people during a county fair in the United States. *Vet Microbiol* 2009; 137: 51-59.

Vincent AL, Ciacchi-Zanella JR, Lorusso A, Gauger PC, Zanella EL, Kehrli ME, Janke BH, Lager KM. Efficacy of inactivated swine influenza virus vaccines against the 2009 A/H1N1 influenza virus in pigs. *Vaccine* 2010a; 28: 2782-2787.

Vincent AL, Lager KM, Faaberg KS, Harland M, Zanella EL, Ciacchi-Zanella JR, Kehrli Jr ME, Janke BH, Klimov A. Experimental inoculation of pigs with pandemic H1N1 2009 virus and HI cross-reactivity with contemporary swine influenza virus antisera. *Influenza Other Respir Viruses* 2010b; 4: 53-60.

Vincent LL, Janke BH, Paul PS, Halbur PG. A monoclonal-antibody-based immunohistochemical method for the detection of swine influenza virus in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *J Vet Diagn Invest* 1997; 9: 191-195.

Wähner M, Hühn U, Kleine Klausing H, Riewenherm G, Hellwig EG. Sauenfruchtbarkeit in der Ferkelerzeugung. *Agar- und Veterinär-Akademie*, (2012) 192.

Wallace G, Elm J. Transplacental transmission and neonatal infection with swine influenza virus (Hsw1N1) in swine. *Am J Vet Res* 1979; 40: 1169-1172.

Watson SJ, Langat P, Reid SM, Lam TT, Cotten M, Kelly M, Van Reeth K, Qiu Y, Simon G, Bonin E, Foni E, Chiapponi C, Larsen L, Hjulsgaard C, Markowska-Daniel I, Urbaniak K, Durrwald R, Schlegel M, Huovilainen A, Davidson I, et al. Molecular epidemiology and evolution of influenza viruses circulating within european swine between 2009 and 2013. *J Virol* 2015; 89: 9920-9931.

Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological reviews* 1992; 56: 152-179.

Wegner K, Lambertz C, Das G, Reiner G, Gauly M. Effects of temperature and temperature-humidity index on the reproductive performance of sows during summer months under a temperate climate. *Anim Sci J* 2016; 87: 1334-1339.

Weingartl HM, Berhane Y, Hisanaga T, Neufeld J, Kehler H, Embury-Hyatt C, Hooper-McGreevy K, Kasloff S, Dalman B, Bystrom J, Alexandersen S, Li Y, Pasick J. Genetic and pathobiologic characterization of pandemic H1N1 2009 influenza viruses from a naturally infected swine herd. *J Virol* 2010; 84: 2245-2256.

Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, (2013) 330.

Welsh M, Baird P, Guelbenzu-Gonzalo M, Hanna A, Reid S, Essen S, Russell C, Thomas S, Barrass L, McNeilly F. Initial incursion of pandemic (H1N1) 2009 influenza A virus into european pigs. Vet Rec 2010; 166: 642-645.

Wesley RD. Exposure of sero-positive gilts to swine influenza virus may cause a few stillbirths per litter. Can J Vet Res 2004; 68: 215-217.

Wessels JM, Khalaj K, Kridli RT, Edwards AK, Bidarimath M, Tayade C. Are pharmacological interventions between conception and birth effective in improving reproductive outcomes in north american swine? Reprod Domest Anim 2014; 49: 536-542.

West KH, Bystrom JM, Wojnarowicz C, Shantz N, Jacobson M, Allan GM, Haines DM, Clark EG, Krakowka S, McNeilly F. Myocarditis and abortion associated with intrauterine infection of sows with porcine circovirus 2. J Vet Diagn Invest 1999; 11: 530-532.

Williamson SM, Tucker AW, McCrone IS, Bidewell CA, Brons N, Habernoll H, Essen SC, Brown IH, Wood JLN, Cosi. Descriptive clinical and epidemiological characteristics of influenza A H1N1 2009 virus infections in pigs in England. Vet Rec 2012; 171: 1-8.

Woeste K, Grosse Beilage E. Die Übertragung von Erregern des porcine respiratory diseaseaase complex (PRDC) zwischen Schweineherden - eine Literaturübersicht 1. Mitteilung - Diagnostik, Übertragung durch Tierkontakte. Dtsch Tierärztl Wochenschr 2007; 114: 324-337.

Woods G, Mansfield M. Transplacental migration of swine influenza virus in gilts exposed experimentally. Research communications in chemical pathology and pharmacology 1974; 7: 629-632.

World Health Organization. A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum. Bull World Health Organ 1980; 58: 585-591.

World Health Organization, Standardization of terminology of the pandemic A(H1N1)2009 virus 2011; http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_ah1n1pdm09/en/. Accessed 26.02.2018.

Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In: Fields Virology. Knipe DM, Howley PM, eds. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2013: 1186-1243.

Yoon K-J, Janke BH, Swalla RW, Erickson G. Comparison of a commercial H1N1 enzyme-linked immunosorbent assay and hemagglutination inhibition test in detecting serum antibody against swine influenza viruses. J Vet Diagn Invest 2004; 16: 197-201.

Yoon KJ, Janke BH, Morilla A, Zimmerman JJ. Swine influenza: etiology, epidemiology, and diagnosis. In: Trends in Emerging Viral Infections of Swine Ames, Iowa, 2008: 23-28.

York I, Donis RO. The 2009 pandemic influenza virus: where did it come from, where is it now, and where is it going? Curr Top Microbiol Immunol 2013; 370: 241-257.

Young G, Underdahl N. Swine influenza as a possible factor in suckling pig mortalities. III. Effect of live virus vaccination of the dam against swine influenza on suckling pig mortalities. Cornell Vet 1950; 40: 24-33.

Young GA, Underdahl NR. Swine influenza as a possible factor in suckling pig mortalities. I. Seasonal occurrence in adult swine as indicated by hemagglutinin inhibitors in serum. Cornell Vet 1949; 39: 105-119.

Zhao Y, Liu X, Mo D, Chen Q, Chen Y. Analysis of reasons for sow culling and seasonal effects on reproductive disorders in southern China. *Anim Reprod Sci* 2015; 159: 191-197.

Zhu HC, Webby R, Lam TTY, Smith DK, Peiris JSM, Guan Y. History of swine influenza viruses in Asia. In: *Swine Influenza*. Richt JA, Webby RJ, eds. Berlin, Springer-Verlag Berlin 2013: 57-68.

Zhu X, Yang H, Guo Z, Yu W, Carney PJ, Li Y, Chen L-M, Paulson JC, Donis RO, Tong S. Crystal structures of two subtype N10 neuraminidase-like proteins from bat influenza A viruses reveal a diverged putative active site. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 18903-18908.

XI. ANHANG

1. Jahresverlaufsmodell

Tabelle 10 – Schätzung der festen Parameter (Impfung, Monat) im linearen gemischten Modell mit der abhängigen Variable Umrauschquote.

Parameter	Schätzung	Standard Fehler	Signifikanz p
Konstanter Term	15,01	4,34	0,0007
Impfung	-4,02	4,76	0,4
Januar ^b	0 ^b	0	
Februar	-3,78	5,21	0,47
März	-1,66	5,21	0,75
April	-4,17	5,28	0,43
Mai	-3,42	5,01	0,5
Juni	-3,62	5,7	0,44
Juli	-0,71	4,65	0,88
August	4,82	4,67	0,3
September	-0,62	4,67	0,89
Oktober	-0,36	4,63	0,94
November	-2,46	4,77	0,61
Dezember	0,52	5,09	0,92
Januar ^{ab}	0 ^b	0	
Februar ^a	1,45	6,09	0,81
März ^a	1,65	6,09	0,79
April ^a	4,65	6,27	0,46
Mai ^a	3,24	6,03	0,59
Juni ^a	4,44	5,92	0,45
Juli ^a	1,58	6,07	0,79
August ^a	-3,81	6,33	0,55
September ^a	6,35	6,61	0,34
Oktober ^a	1,02	6,57	0,88
November ^a	2,4	6,51	0,71
Dezember ^a	1,97	6,27	0,75

^aInteraktion mit Impfung

^b dieser redundante Parameter wurde auf null gesetzt

2. Klinisches Erscheinungsbild

Tabelle 11 - Klinisches Erscheinungsbild in den untersuchten Beständen vor Etablierung der Impfmaßnahme.

Repro- duktions- störungen	Apathie	Reduzierte Futter- aufnahme	Fieber	Dyspnoe	Husten	Anzahl der Betriebe	Anteil (%)
+	-	-	-	-	-	26	20,16
+	-	-	+	-	+	16	12,40
+	-	+	+	-	+	14	10,85
+	-	-	+	-	-	9	6,98
+	+	+	+	+	+	7	5,43
+	-	-	-	-	+	6	4,65
+	-	+	+	-	-	6	4,65
-	-	+	+	-	+	5	3,88
+	-	-	+	+	+	4	3,10
-	-	-	-	-	+	4	3,10
-	-	-	+	-	+	2	1,55
+	-	+	+	+	+	3	2,33
+	+	+	+	-	+	3	2,33
-	-	-	-	-	-	2	1,55
-	-	-	+	+	+	2	1,55
-	-	+	+	-	-	2	1,55
-	-	+	+	+	+	2	1,55
-	+	+	+	+	+	2	1,55
+	-	+	-	-	+	2	1,55
+	+	-	+	-	-	2	1,55
-	-	-	-	+	+	1	0,78
-	-	+	-	-	-	1	0,78
-	-	+	-	-	+	1	0,78
-	+	-	-	-	+	1	0,78
-	+	-	+	-	+	1	0,78
+	-	-	-	+	+	1	0,78
+	-	+	-	-	-	1	0,78
+	+	-	+	-	+	1	0,78
+	+	+	-	-	-	1	0,78
+	+	+	-	-	+	1	0,78

3. Anwendungsbeobachtungsbogen

**Impfstoff gegen pandemisches H1N1 „Schweinegrippe“:
RESPIPORC FLU1**

Befundbogen Nr.:

Tierärztliche Praxis:

(Stempel und Unterschrift)

Allgemeine Angaben zum Betrieb:

Besitzer, Adresse	
Produktionssystem (Ferkelerzeuger, Vermehrer, etc.)	
Anzahl Sauen	
Anzahl Jungsauen	
Remontierungsrate	
Eigenremontierung ja/nein	
Zukauffrequenz	_____ Sauen alle _____ Wochen
Nächste Zukauftermine	
Eingliederung (Dauer)	
Separater Eingliederungsstall	
Anzahl Aufzuchtplätze	
Rein-Raus Belegung (Ja/Nein)	Abferkelung: _____ Aufzucht: _____
Belegdichte	
Anzahl Mastplätze	
Produktionsrhythmus	_____ -Wochen-Rhythmus _____ -wöchige Säugezeit
Einsatz von Reproduktionstechnik (ja/nein/welche)	
Besamungsmanagement (Termin/Duldungsorientiert)	
klin. Symptomatik (bitte ankreuzen und Tiergruppe hinzufügen)	<input type="checkbox"/> Husten <input type="checkbox"/> Dyspnoe <input type="checkbox"/> Fieber <input type="checkbox"/> reduzierte Futteraufnahme <input type="checkbox"/> Apathie <input type="checkbox"/> Reproduktionsstörungen

Derzeitiges Impfregime/Behandlungen

Sauen (B: Bestand; P:Produktionsorientiert)	
PRRSV (tot/lebend)	
Parvo/Rotlauf	
Influenza	
Coli/Clostridien	
Circovirus	
Sonstige	
Entwurmung	
Räudebehandlung	
Sonstiges	

Jungsauen	
PRRSV (tot/lebend)	
Parvo/Rotlauf	
Influenza	
Coli/Clostridien	
Circovirus	
Sonstige	
Entwurmung	
Räudebehandlung	
Sonstiges	

Ferkel	
Mykoplasmen	
Circovirus	
PRRSV	
Sonstige	
Kokzidien	
Sonstiges	

Influenza-Situation im Betrieb vor der Impfung (Impfung ab: __)
/ nach der Impfung aller (Jung-) Sauen:

Sauen	<u>Vor</u> der Impfung	<u>Nach</u> der Impfung
Umrauschquote		
Abortrate		
abgesetzte Ferkel pro Sau		

Saugferkel	<u>Vor</u> der Impfung	<u>Nach</u> der Impfung
Verluste Saugferkel (%) (Zeitraum)		
Ø Geburtsgewichte Saugferkel		
Ø Absatzgewichte Saugferkel		

	Anzahl Sauen	Anzahl Läufer	
1.+2.Impfung			
			Impfdosen 1.Lieferung (incl. Zukauf bis 3.Impfung)
Zukauf 1.+2. Impfung			
			Impfdosen 2.Lieferung (incl. 3.Impfung Zukauf)
3.Impfung			

[illegible]

- **Chargennummer:**
- **Lokale Verträglichkeit** (Anzahl Tiere):
- **Allgemeine Verträglichkeit** (Anzahl Tiere):
- **Sonstige Anmerkungen:**

Bitte Sauenplaner-Daten anfügen!

Gesamtbewertung

Datum

Unterschrift (Tierarzt)

XII. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt zunächst Professor Dr. Mathias Ritzmann für die Überlassung dieses interessanten Themas sowie für die außerordentlich gute Betreuung. Durch die Ermöglichung der Mitarbeit an der Klinik für Schweine konnte ich mich nicht nur fachlich weiterbilden sondern auch in diesem tollen Team mitarbeiten.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. Susanne Zöls für die Inspirationen, die ausführlichen Korrekturen und die stetige Motivation bedanken. Nicht weniger Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Sebastian Fröhlich für unermüdliches Korrekturlesen und die regelmäßige Aufmunterung durch deinen außergewöhnlichen Optimismus. Ein großer Dank gilt auch Frau Dr. Anna Rieger für die geduldige Beratung in allen statistischen Fragen.

Bei der Firma IDT Biologika GmbH bedanke ich mich für die Unterstützung des Projekts, insbesondere bei Frau Dr. Kathrin Lillie-Jaschniski für die tolle Zusammenarbeit und die wertvollen Anregungen bei der Umsetzung der Studie. Ebenfalls bedanke ich mich bei Frau Dr. Monika Köchling, Dr. Sonja von Berg und Frau Peggy Eulitz für die tatkräftige Unterstützung.

Ein großer Dank gilt den bestandsbetreuenden Tierärztinnen und Tierärzten und Landwirten ohne deren Kooperation und Bemühungen die Studie nicht möglich gewesen wäre.

Die Mitarbeiter und Mitdoktoranden der Klinik für Schweine, die „aktuellen“ wie auch die „ehemaligen“, schafften jene freundschaftliche und motivierende Arbeitsatmosphäre, die über alle Durststrecken hinweghilft. Ich danke euch für die Unterstützung und die unerlässliche tägliche Portion Humor.

Meinen Freundinnen aus Schulzeiten, meinen liebsten Kommilitonen und den besten Mitbewohnern danke ich, dafür dass ihr im richtigen Moment für Ablenkung sorgt und mich durch alle Höhen und Tiefen begleitet habt.

Meinen Eltern und meiner Schwester Marie danke ich von Herzen für ihr bedingungsloses Vertrauen und die Unterstützung während dem Studium und der Promotion, ihr habt all dies erst ermöglicht. David, danke dass du immer da bist und alle Rückschläge und Erfolge mit mir teilst.